POLYNEURITIS BIJ VOORWAARDELIJKE DEFICIENTIE

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

H. C. KOEK

POLYNEURITIS
BIJ VOORWAARDELIJKE DEFICIENTIE

PROMOTOR:

PROF. DR W. M. VAN DER SCHEER

POLYNEURITIS BIJ VOORWAARDELIJKE DEFICIENTIE

EEN KLINISCHE EN PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE STUDIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR P. J. ENK, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 2 MAART 1949, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HERMANUS CORNELIS KOEK

GEBOREN TE VALKENBURG (Z.-H.)

H. VEENMAN & ZONEN · WAGENINGEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154808_0007

Aan de nagedachtenis
van mijn ouders en mijn broer

STELLINGEN

Diss. H. C. Koek (Groningen, 2 Maart 1949)

I

Bij een progressieve cerebellaire degeneratie dient het bestaan van een kwaadaardig gezwel, buiten het centrale zenuwstelsel, te worden overwogen.

II

De liquordruk wordt, in normale omstandigheden, bepaald door de druk in de plexus venosus vertebralis.

III

De electroshock-therapie is een symptomatische behandeling.

IV

Het is van belang om bij vage klachten in het bovenste gedeelte van de buik aan een infectie met lamblia intestinalis te denken, waarbij naast faeces-onderzoek ook duodenaal-sondage dient te geschieden.

V

Bij iedere osteo-arthropathie, door onbekende oorzaak, moet men denken aan het bronchus-carcinoom.

VI

Bij acute osteo-myelitis overwege men, tezamen met de penicilline-behandeling, de drainage van het mergkanaal langs operatieve weg.

VII

Bij myelographie is het gebruik van in water oplosbare contrastmiddelen te verkiezen boven oliehoudende substanties.

VIII

De theorie van MILIAN, voor het ontstaan van het erytheem van de negende dag (het indirecte biotropisme), is onjuist.

IX

In geval van kleine gliomen in het tweede oog, na enucleatie van het eerste, alsmede in geval van kleine melanosarcomen, beproeve men diathermische coagulatie, in plaats van primair te enucleëren.

X

Bij een recidiverende otitis media of een hardnekkige tubaircatarrh, welke niet reageren op adenotomie, dient een radiumbehandeling te worden toegepast.

XI

Bij alle zwangeren bepale men de Rhesusfactor.

XII

De wet tot plaatsing van minder valide arbeidskrachten is van onvoldoende nut, zolang niet ook voor de zgn. ,,keuringsslachtoffers'' bepalingen zijn opgenomen of het maken van ,,keuringsslachtoffers'' onmogelijk is gemaakt.

INHOUD

		Blz.
	Inleiding	9
I.	Historisch overzicht	11
II.	Het klinische beeld	37
III.	Pathologische anatomie	124
IV.	Pathogenese, differentieel diagnose	158
V.	Therapie	180
	Samenvatting	211
	Summary	212
	Résumé	213
	Zusammenfassung	215
	Literatuur	217

Afb. 1 *Naar een aquarel van W. A. v. d. Walle*

INLEIDING

De toestand van deficientie, in de zin van een tekort aan voedselbestanddelen, welke voor het behoud van de gezondheid noodzakelijk zijn, kan op tweeërlei wijze tot stand komen. Deficientie kan ontstaan wanneer aan het organisme, gedurende langere tijd, de noodzakelijke voedselbestanddelen, zgn. vitaminen, worden onthouden. Men spreekt in dit geval van deficientie door avitaminose. De oorzaak der deficientie kan echter, bij overigens voldoende toevoer van noodzakelijke voedselbestanddelen, ook gelegen zijn in het organisme zelf, wanneer dit door bepaalde stoornissen niet in staat is de noodzakelijke stoffen in zich op te nemen, op te stapelen of te verwerken. In dit geval spreekt men van voorwaardelijke deficientie of endogene avitaminose.

Sinds de baanbrekende onderzoekingen van Eykman in 1897, wordt algemeen aangenomen dat het ziektebeeld der beriberi, met de daarbij voorkomende polyneuritis, veroorzaakt wordt door tekort aan Vitamine B I. Doch reeds in 1912 meende Schüffner te moeten wijzen op het voorkomen van enterogene beriberi: ondanks voldoende toevoer kan het lichaam verarmen, wanneer de toegevoerde stoffen in het maagdarmkanaal niet voldoende verwerkt of geresorbeerd worden.

De pathogenese der pellagra, bij welke ziekte myelumdegeneratie en polyneuritis voorkomen, wordt niet afdoende verklaard door een tekort aan de pellagra-preventing factor in het voedsel. ,,It looks too, as though exogenous and endogenous factors must combine if the disease is to sprout in human soil'' (Kinnier Wilson).

De ontdekking van de lever-therapie bij pernicieuse anaemie is niet alleen van grote betekenis geweest voor de behandeling van deze ziekte, doch zij gaf tevens de stoot tot onderzoekingen die de pathogenese hebben verduidelijkt. Op grond van deze onderzoekingen mag thans worden aangenomen dat de pernicieuse anaemie door voorwaardelijke deficientie ontstaat, dat het ontbreken van de intrinsic factor in het maagsap de voor-

waarde is voor het ontstaan van de afwijkingen in het bloed. Het lag voor de hand te veronderstellen dat de bij pernicieuse anaemie optredende neurologische afwijkingen eveneens het gevolg zouden zijn van voorwaardelijke deficientie. Beebe en Wintrobe gaven daarom de raad bij duistere gevallen van gecombineerde strengziekte, waarbij afwijkingen in het bloedbeeld ontbreken, het maagsap te onderzoeken op de aanwezigheid van de intrinsic factor. Salus en Reimann konden echter in 1934 aantonen dat in gevallen, waarbij de typische neurologische afwijkingen, zoals bij pernicieuse anaemie voorkomen, mèt achylia gastrica, doch zonder afwijkingen in het bloed, de intrinsic factor in het maagsap aanwezig was. Op grond hiervan moet worden aangenomen, dat de anaemie en de neurologische stoornissen een verschillende oorzaak hebben en zoal beide op voorwaardelijke deficientie berusten, de voorwaarde voor het ontstaan van beide symptomenreeksen een andere moet zijn.

In de volgende studie is uitgegaan van de overtuiging, dat het zenuwstelsel op deficientie in de eerste plaats zal reageren met degeneratie der perifere zenuwen. Getracht zal worden aan te tonen dat in de gevallen, waar een voorwaardelijke deficientie moet worden aangenomen, in de eerste plaats het perifere zenuwstelsel wordt getroffen en dat geen neurologisch syndroom bij voorwaardelijke deficientie wordt gevonden, waarbij deze perifere stoornissen ontbreken. In onze streken is de pernicieuse anaemie het meest voorkomende ziektebeeld door voorwaardelijke deficientie. Indien de neurologische afwijkingen bij pernicieuse anaemie eveneens door voorwaardelijke deficientie worden veroorzaakt, zal de degeneratie der perifere zenuwen een belangrijk aandeel in het ziektebeeld hebben en zal een deel der neurologische afwijkingen daarop moeten worden teruggebracht. Doch ook in de gevallen van polyneuritis, waarvoor geen toxische, infectieuze of allergische genese kan worden aangetoond, zal het belang van het zoeken naar voorwaarden voor deficientie in het licht worden gesteld.

HOOFDSTUK I

HISTORISCH OVERZICHT

De geschiedenis der gecombineerde strengziekte vangt aan met een korte mededeling van Leichtenstern in 1884, over de waarneming van een geval van progressieve anaemie met tabetische verschijnselen. Kort daarna constateerde Lichtheim bij een aanzienlijke anaemie ruggemergsafwijkingen. Het pathologisch-anatomisch onderzoek deed de mogelijkheid van tabes dorsalis uitsluiten: ondanks zware degeneratie ontbrak de voor tabes typische schrompeling der achterstrengen, bovendien werd een degeneratie van de voor- en zijstrengen der medulla gevonden.

In 1891 beschrijft Van Noorden een geval van pernicieuse anaemie met motorische zwakte en hinderlijke paraesthesieën in alle extremiteiten, opgeheven kniepeesreflexen en afname van de tastzin aan de voeten en onderbenen. Bij microscopisch onderzoek van de medulla werd een totale degeneratie der achterstrengen, zonder schrompeling, waargenomen. De voor- en zijstrengen waren onregelmatig gedegenereerd, de achterwortels waren echter intact gebleven. Het geheel droeg het karakter van een acuut degeneratief proces. Bovendien werd een parenchymateuze degeneratie van Nn. tibiales en peronaei gevonden.

Een jaar later zag Eisenlohr een letale anaemie met myelumverschijnselen: spasmus in de benen, incontinentia urinae et alvi. Bovendien werden veranderingen in de electrische prikkelbaarheid der kleine handspieren gevonden, welke op een stoornis van het peripheer motorische neuron wezen. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd naast de afwijkingen in de medulla, een lichte degeneratie van een takje der N. saphenus geconstateerd. Andere periphere zenuwen werden, voor zover onderzocht, normaal bevonden.

De publicaties van Van Noorden en Eisenlohr zijn de eerste en zullen lange tijd de enige blijven waarin over aandoeningen

der periphere zenuwen geschreven wordt. In de eerstvolgende jaren blijft de aandacht geheel op de medullaire afwijkingen geconcentreerd.

Aan de hand van een groot aantal gevallen brengt MINNICH zijn exacte studies over het klinische beeld en het anatomische substraat, waarbij hij vooral de nadruk legt op de incongruentie tussen beide en de pluriformiteit van het ziektebeeld. De gevonden degeneratiehaarden in de medulla worden met vaatafwijkingen in verband gebracht: „Ich stelle vorläufig den Process so vor: Infolge der circulierende Stoffwechselprodukte erkrankt zuerst das Periarterium (Lymphscheide und periarterielles Stützgewebe); dadurch kommt es zur Saftstauung und weiter zu distrophischer Sklerose im Endgebiet der Gefässe resp. der zu den Gefässen gehörenden Saftbahnen. Vom Periarterium breitet sich der Process auf die Gefässintima fort – Endarteriitis – und es kommt zu vollständiger vasculärer Sklerose."

Nergens vindt men echter de mogelijkheid overwogen dat ook het periphere zenuwstelsel door bovengenoemde toxinen zou worden getroffen. Toch waren aan MINNICH de objectieve stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte sensibiliteit, toenemend naar de peripherie der extremiteiten, wel bekend. De opmerking dat men het opgeheven zijn der kniepeesreflexen, als enige neurologische afwijking, niet zonder meer mag beschouwen als symptoom van een medullaire stoornis, zou doen vermoeden dat ook MINNICH aan andere mogelijkheden heeft gedacht.

De studies van NONNE, neergelegd in een groot aantal publicaties, zijn van zeer grote invloed geweest op de opvattingen over de neurologische afwijkingen bij pernicieuse anaemie, een invloed welke tot heden toe duidelijk merkbaar is in de literatuur. NONNE geeft aan dat het begin gewoonlijk gekenmerkt wordt door het optreden van paraesthesieën en motorische zwakte in de extremiteiten. Ook hem was opgevallen de incongruentie tussen het klinische beeld en het anatomische substraat. Toch meent hij het bestaan van afwijkingen in de periphere zenuwen met grote nadruk te moeten ontkennen. Nimmer worden afwijkingen in de periphere zenuwen aangetroffen, deze worden alleen in de intra-medullaire witte stof gevonden. Een-

zelfde beeld kan volgens NONNE een enkele maal bij chronisch alcoholisme voorkomen, doch daarbij overwegen de neuritische symptomen.

Er ontbrandt in de eerstvolgende jaren een strijd over aard en genese der medullaire afwijkingen, het al of niet voorkomen van hyaline-degeneraties der voedende ruggemergsarteriën, het al of niet voorkomen van bloedingen en degeneraties in de grijze stof van het ruggemerg. Voor de probleemstelling van deze studie heeft de strijd over bovengenoemde vraagstukken nog slechts bijkomstige betekenis. Bij de eeuwwisseling is het duidelijk dat NONNE in het gelijk wordt gesteld: de anaemie op zichzelf is niet de oorzaak van de medullaire veranderingen; bloedingen en degeneraties in de grijze stof moeten, zo zij al voorkomen, tot de grote zeldzaamheden worden gerekend; onmiskenbaar zijn vaatveranderingen aanwezig en de mogelijkheid wordt opengelaten dat deze vaatveranderingen voor het ontstaan en de localisatie der medullaire afwijkingen van grote betekenis zijn (BOEDEKER en JULIUSBERGER, 1898).

Ligt de betekenis van het werk van NONNE hoofdzakelijk in het nauwkeurige pathologisch-anatomisch onderzoek en zijn interpretatie, de studie van RISIEN RUSSELL, BATTEN en COLLIER (1900), munt uit door de fraaie beschrijving van het klinische beeld. Het begin is gewoonlijk sluipend, met subjectieve gevoelens van doofheid en paraesthesieën in de onderste extremiteiten. Een enkele maal was het begin acuut, met hoofdpijn, braken en algemene malaise, af en toe lichte temperatuursverhoging. In de meeste gevallen was echter het begin zo langzaam dat vele maanden verliepen voordat de patient medische hulp inriep. Waren echter de subjectieve klachten aanwezig dan bleven deze constant, terwijl een spoedige vermoeidheid de eerste aanwijzing zou zijn dat zich bovendien een anaemie ontwikkelde. Geleidelijk manifesteerden zich de verschijnselen van het eerste stadium, gekenmerkt door lichte spasmus en ataxie der onderste extremiteiten, gepaard gaande met verhoging der peesreflexen. Een enkele maal traden de eerste klachten en verschijnselen aan de bovenste extremiteiten op, waarbij de stijfheid en het dove gevoel vooral hinderlijk waren bij het schrijven. Van dit eerste stadium kon de overgang naar het tweede

stadium plotseling, een enkele maal in één nacht, plaats vinden. Het lopen was dan geheel gestoord, op de voorgrond stonden zware spasmus en ataxie der benen, met volkomen opheffing van het diepe gevoel. In dit stadium ontwikkelden zich de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit zeer snel, tot volkomen anaesthesie en analgesie aan de extremiteiten. Deze sensibiliteitsstoornissen, in het begin steeds gekenmerkt door een periphere distributie aan handen en voeten, stegen op, bereikten de romp en kregen tenslotte een segmentale begrenzing, welke zeer scherp was en alle kenmerken van de sensibiliteitsstoornissen bij een dwarslaesie vertoonden. Doch daarnaast waren opvallend de pijnen in de extremiteiten, de algemene atrophie der beenspieren en de gewoonlijk later optredende atrophie der kleine handspieren, flexoren en extensoren der onderarmen. In de geatrophieëerde spieren verdween de faradische prikkelbaarheid, de galvanische prikkelbaarheid verminderde. Deze atrophie en ontaarding der spieren zette direct in na het optreden van het derde stadium, dat gekenmerkt was door een slappe paralyse der onderste extremiteiten, opgeheven peesreflexen, absolute anaesthesie en analgesie, incontinentia urinae et alvi. Een dergelijke overgang van het tweede in het derde stadium kon in enkele dagen plaats vinden en maakte de patienten volkomen hulpbehoevend. Bovendien zagen de schrijvers in dit stadium torphische stoornissen der huid, volgens hen volkomen gelijkend op die welke gezien worden bij neuritis. Bij de bespreking der differentieel diagnose wordt de polyneuritis vermeld: ,,The involvement of all the limbs, with flaccid paralysis, wasting, diminution of faradic and galvanic excitability, anaesthesia and lost of deep reflexes are not unlike the symptoms of peripheral neuritis, but the resemblance is superficial only. The history of a preceding spastic state is incompatible with the diagnosis of polyneuritis. Total incontinence of the sphincters, paralysis of the trunk-muscles, anaesthesia upon the trunk following a root distribution, girdle sensations, and the presence of the extensor response in the plantar-reflex are symtomps quite incompatible with a diagnosis of polyneuritis."

Met de mogelijkheid dat de medullaire afwijkingen door de verschijnselen van een degeneratie der periphere zenuwen wor-

den overdekt, werd geen rekening gehouden. Bovendien gaf het pathologisch-anatomisch onderzoek, naar hun mening, geen aanknopingspunten voor het overwegen van een beschadiging van het periphere zenuwstelsel. Verscheidene periphere zenuwen werden onderzocht. Gewoonlijk werden deze normaal gevonden of vertoonden zeer lichte veranderingen in de Marchi- en de Weigert-Pal-preparaten. In één geval echter werd een aanzienlijke degeneratie der periphere zenuwvezels waargenomen, niet alleen in de grote zenuwstammen, doch eveneens in de fijnste vertakkingen tot in de spieren. Maar deze degeneratie werd door RUSSELL, BATTEN en COLLIER beschouwd als een late manifestatie der ziekte.

Van belang is echter dat ook zij hebben waargenomen een incongruentie tussen het klinische beeld en het anatomische substraat. Op grond van de atrophieën en de verschijnselen van electrische ontaarding der spieren, moest een degeneratie van het peripheer motorische neuron aangenomen worden. De centrale grauwe massa der medulla werd echter bij herhaald pathologisch-anatomisch onderzoek intact gevonden, een degeneratie der voorhoorncellen kon dus niet als verklaring van bovengenoemde verschijnselen gelden. Voor de hand lag het vermoeden dat deze verschijnselen het gevolg waren van een degeneratie der periphere zenuwen. Deze mogelijkheid wordt door hen echter niet overwogen.

Aan de genese der gecombineerde strengziekte, voor zover deze uit het pathologisch-anatomisch onderzoek begrepen kan worden, wijden RUSSELL, BATTEN en COLLIER interessante beschouwingen. Haemorrhagieën in het medullaire weefsel, die door MINNICH, ROTHMANN en TEICHMÜLLER zelfs in de grijze stof werden gezien, doch door NONNE werden ontkend, namen RUSSELL c.s. nimmer waar. Zij kunnen dus voor het ontstaan der strengziekte geen betekenis hebben. De primaire vaatwandveranderingen, door MINNICH en NONNE beschreven als hyaline degeneratie der vaatwanden, met verwijding der perivasculaire ruimten en door MINNICH beschouwd als de oorzaak van de degeneratie der lange banen, werden door RUSSELL, BATTEN en COLLIER niet waargenomen. Indien aangenomen moet worden dat primaire vaatwandveranderingen de oorzaak zijn van

de degeneratie, is het voor hen onbegrijpelijk dat juist het meest van bloedvaten voorziene gedeelte, de grijze stof, volkomen intact blijft. Men ziet juist de sterkste veranderingen in het midden van het thoracale gedeelte van het myelum, een gebied met een spaarzamer bloedvaatverzorging dan enig ander gedeelte van het ruggemerg. Juist in dit gedeelte zou de transversale verweking frequent voorkomen, hetgeen tot de foutieve benaming „transversale myelitis" gevoerd heeft.

Evenals Nonne is ook Fleischmann (1903) overtuigd dat het ziektebeeld der gecombineerde strengziekte door chronisch alcoholgebruik kan ontstaan. Hij beschrijft typische gevallen van gecombineerde strengziekte met polyneuritische verschijnselen bij chronische alcoholisten.

Door Fleischmann worden als begin-symptomen naar voren gebracht de heftige paraesthesieën in handen en voeten, welke een begeleidende neuritis kunnen doen vermoeden: „*dies ist aber nach* Nonne *auszuschliessen, da die Patienten Pyramidenseitenstrangsymptome hatten*". Echter werden door Fleischmann geïsoleerde verlammingen van enkele hersenzenuwen beschreven, vooral van de N. facialis en de N. abducens, in één geval was een opticus atrophie aanwezig. Doch nimmer werden door hem aan de extremiteiten stoornissen in de oppervlaktesensibiliteit waargenomen, in tegenstelling met Langdon (1905), die stoornissen in tast- en pijnzin vond aan de distale einden der extremiteiten, waarbij een segmentale begrenzing niet kon worden aangetoond. Ook zag Fleischmann nimmer het opgeheven zijn der peesreflexen bij de gecombineerde strengziekte. Het wisselende kaleidoscopische beeld der klinische verschijnselen laat slechts toe van min of meer typische syndromen te spreken, al naar gelang van het overwegen van de achterstreng- of de zijstrengdegeneratie. In overeenstemming daarmee en in navolging van Nonne, ziet Fleischmann twee typische syndromen:

1e Overwegend achterstreng syndroom met zware ataxie, opgeheven diepe gevoel en lichte spastische parese der onderste extremiteiten.

2e Het syndroom der spastische spinaalparalyse met lichte atactische verschijnselen.

Henneberg is de mening toegedaan dat de gecombineerde strengziekte begint met zwakte, paraesthesieën en pijnen in de benen. Aangezien de patient in dit stadium zelden aan een nauwkeurig onderzoek wordt onderworpen, krijgt men de ziekte gewoonlijk eerst onder ogen wanneer zich een ernstig medullair syndroom heeft ontwikkeld. De anatomische uitbreiding van het proces in de medulla draagt, geheel onafhankelijk van de duur der ziekte, steeds een symmetrisch karakter, waarbij ook in voortgeschreden gevallen de grauwe massa en een deel der lange banen, welke als een mantel in de onmiddellijke nabijheid van de grijze stof ligt, intact blijft. Henneberg heeft gemeend aan deze, in eerste instantie haardvormig optredende ruggemergsaandoening, met aansluitende secundaire degeneratie der lange banen, de naam ,,Myelitis funicularis'' te moeten geven. Dit wekt de gedachte dat door hem verschijnselen van ontsteking zijn waargenomen. Henneberg ontkent dit zelf ten stelligste: ontstekingachtige veranderingen aan de vaten werden niet gezien. Men heeft alleen parenchymateuze degeneratie der vezels gezien, waaraan beter de naam ,,funikuläre Myelose'' gegeven kan worden. ,,Thatsächlich entspricht der Process in seinem histologischen Verhalten viel mehr dem Bilde der Encephalomalacie als dem der zur Zeit der Encephalitis zugerechneten Veränderungen.'' De naam funiculaire myelitis had zich echter ingeburgerd en was allerwege in de literatuur overgenomen. Het behoeft daarom niet te verwonderen dat Spielmeyer zich in 1914 nog geroepen gevoelde tegen deze misleidende naam te velde te trekken. Waar van ontsteking, als anatomisch begrip, alleen gesproken mag worden indien in het weefsel naast alteratieve ook exsudatieve en proliferatieve verschijnselen gevonden worden, was men bij de gecombineerde strengziekte met de naam myelitis op de verkeerde weg, aangezien exsudatieve en proliferatieve veranderingen volkomen ontbreken. Immers bij deze aandoening vertonen de merghoudende zenuwvezels in de strengen tekenen van verval, zich in de eerste plaats uitend in zwelling van mergscheden en ascylinders. Door de intensiteit en snelheid van dit verval komt het tot de vorming van holten ,,Lückenfelder'', welke door gliaweefsel omgeven worden. Aangezien hierbij verschijnselen van

exsudatie en proliferatie ontbreken, mag men niet spreken van ontsteking, zelfs niet van parenchymateuze ontsteking. De beste benaming voor deze aandoening zou volgens hem zijn: „funikuläre Spinalerkrankung".

Deze beschouwingen komen uit de jaren, waarin het pathologisch-anatomisch onderzoek geheel op de voorgrond staat en alle aandacht in beslag neemt. Men kan zich af en toe niet aan de indruk onttrekken dat voor een aantal dezer onderzoekers de waardering van het klinische beeld slechts bijkomstige betekenis heeft. Wel was men buitengewoon nauwkeurig in de beschrijving der klinische verschijnselen, doch de duiding dezer symptomen bleef achterwege, aangezien reeds a priori aangenomen werd dat alle verschijnselen het gevolg waren van een medullaire stoornis.

Nonne en Fründ hebben deze periode afgesloten met een fraaie studie, waardoor het begrip gecombineerde strengziekte scherp werd afgebakend tegenover andere medullaire aandoeningen. Zo wordt met de opvatting, dat de gecombineerde strengziekte tot de systeemziekten gerekend moet worden, volkomen gebroken: het is geen degeneratie van anatomisch en physiologisch gelijkwaardige systemen. De achterstrengen kunnen in hun geheel getroffen zijn, waarbij zowel de lange banen als de endogene vezels aan de degeneratie ten offer vallen en dus vezels van verschillende anatomische en physiologische digniteit ten onder gaan. Volgens Nonne en Fründ houdt de degeneratie der pyramidebanen boven de kruising op, wat men bij een systeemziekte niet kan verwachten. Bovendien is de degeneratie in het begin plaatselijk, het verval is het gevolg van een locaal proces, waarbij zich een secundaire degeneratie aansluit. De locale degeneratie zal de eenheid van het neuron verbreken en daardoor een opstijgende i.c. afdalende degeneratie ten gevolge hebben. De vele locale degeneratie-haarden vergroten zich, vloeien gelijk de vetvlekken op een papier tezamen en geven zodoende, in combinatie met de secundaire degeneratie, het beeld van de strengziekte, welke men hoogstens als een pseudo-systeemziekte kan betitelen. Ook al neemt men met Minnich primaire vaatveranderingen als oorzaak van de locale degeneratie aan, dan blijft toch onverklaard waardoor deze

vaatveranderingen ontstaan en waardoor zij in de grijze stof en in de pyramidebanen, boven de kruising, volkomen ontbreken. NONNE en FRÜND wijzen er verder op dat juist de vezels der achterstrengen, welke als een mantel om en in de onmiddellijke nabijheid van de grijze stof liggen, niet of slechts in geringe mate gedegenereerd zijn. Ook dit pleit tegen de systeemziekte en kan evenmin door de toxine-theorie verklaard worden. Neemt men met NONNE aan dat niet een primaire vaatwandverandering, met daarvan uitgaande ischaemische necrose, de strengziekte veroorzaakt, doch dat een in het bloed circulerend toxine de oorzaak is van de vaatwand-veranderingen en de aan de vaten gebonden degeneratie van het medullaire weefsel, dan blijft toch onverklaard waardoor de gedeelten die het meest intensief van bloed worden voorzien, als het ruggemergs-grauw en de hersenstam, aan deze gifwerking ontsnappen. Men zou immers verwachten dat deze gebieden kwantitatief meer door het toxine worden getroffen. Roept men met HENNEBERG, ter verklaring van de localisatie der afwijkingen, de specifieke gevoeligheid van bepaalde systemen te hulp, dan sluipt het zo juist uitgebannen begrip ,,systeemziekte'' door een achterdeur weer binnen.

Men zou, in overeenstemming met EDINGER's ,,Aufbrauchtheorie'', aan de bijzondere eisen die gedurende het gehele leven aan pyramidebanen en achterstrengen worden gesteld, een oorzaak voor het ontstaan der degeneratie in deze banen kunnen toeschrijven, doch ook daarmee is niet in overeenstemming dat de zenuwvezels, welke tegen het ruggemergs-grauw aan gelegen zijn, intact blijven.

De gecombineerde strengziekte ontstaat dus volgens NONNE uit degeneraties, welke haardsgewijze optreden en aan de vaten gebonden zijn, echter niet door de vaatveranderingen worden veroorzaakt. Doch NONNE is zelf overtuigd dat het moeilijk is hierover zekerheid te krijgen, omdat men de verse gevallen niet, of zeer zelden onder ogen krijgt. Ziet men een enkele maal verse gevallen, dan zijn er kleincellige infiltraties in de directe omgeving van hyaline gedegenereerde vaten. Ook MINNICH en RHEINBOLDT namen dit waar. Daarnaast vindt men in zeer verse gevallen vaten met hyaline-degeneratie zonder kleincellige infiltraten, terwijl de omgevende zenuwvezels parenchymateus ge-

degenereerd zijn. Op grond hiervan zou men beide mogelijkheden van ontstaan der degeneratie-haarden, de toxische en de ischaemische, voor mogelijk moeten houden en is dus een definitieve beslissing over de genese der locale degeneraties nog niet mogelijk.

Voor Brouwer en Blauwkuip (1915) is het vrijblijven van bepaalde gebieden van het zenuwstelsel een onoverkomelijk bezwaar tegen de theorie van Nonne. De door hen naar voren gebrachte opvatting, over het ontstaan der degeneratie-haarden, sluit aan bij de mening welke Russell, Batten en Collier zich vijftien jaar eerder over deze kwestie hadden gevormd. Een toxine dat langs de bloedvaten wordt aangevoerd, zou een diffuse myelitis moeten geven. Met Spielmeyer zijn Brouwer en Blauwkuip van mening dat de typische kenmerken van een ontsteking ontbreken en dat de door Henneberg voorgestelde benaming ,,Myelitis funicularis'' onjuist moet worden geacht. Bij een chronische ontsteking kunnen de verschijnselen van ontsteking gering zijn, maar ook al zijn infiltraten en exsudaten geresorbeerd, toch blijft gewoonlijk over een verdikking van de pia mater, misvorming van weefsel, woekering van vaten en verandering van hun wanden. Van al deze verschijnselen wordt bij de gecombineerde strengziekte af en toe alleen een verdikking der vaatwanden geconstateerd, hetgeen onvoldoende geacht moet worden om op grond daarvan tot een chronische ontsteking te besluiten. Bovendien verdient het geen aanbeveling iedere, niet systematische aandoening van het myelum, een ontsteking te noemen. Wat men in de haarden wel ziet is een oplossen van mergscheden, nadat ascylinders en mergscheden gezamenlijk gezwollen zijn. Secundair treedt een reactieve gliawoekering op, welke tot een sclerosering van het weefsel aanleiding geeft. De beste benaming zou zijn: ,,primaire parenchymateuze degeneratie der mergscheden'', welke optreedt zonder voorafgaande degeneratie van de vaatwanden.

Er is echter een verband tussen localisatie en uitbreiding enerzijds en het vaatsysteem anderzijds. De verse haarden liggen in het besproeiingsgebied van bepaalde arteriën en wel in die gedeelten van het ruggemerg waar de bloedvoorziening, in vergelijk met de gebieden waar gewoonlijk geen degeneraties wor-

den aangetroffen, relatief minder intensief is. De haardvormige processen zouden hun ontstaan te danken hebben aan plaatselijke ondervoeding, welke ondervoeding bovendien in de hand gewerkt wordt door de mindere kwaliteit van het bloed bij pernicieuse anaemie. Een primaire parenchymateuze degeneratie van zenuwelementen is het gevolg: de mergscheden lossen zich op, nadat eerst ascylinders en mergscheden gezwollen zijn. Van deze ondervoeding lijden dan eerst de strengen welke het minst intensief van bloed worden voorzien, terwijl de meer intensief doorbloede grijze stof intact blijft, of eerst veel later in degeneratie overgaat en waarvan een ondergang van zenuwcellen het gevolg kan zijn.

Men kan tegen deze opvatting aanvoeren dat de strengziekte zich zeer vaak ontwikkelt voor de bloedafwijkingen. Ook ontmoet men strengziekten, waarbij geen pernicieuse anaemie voorkomt, doch in dergelijke gevallen is een andere ernstige beschadiging van de constitutie gewoonlijk onmiskenbaar aanwezig (diabetes, chronisch alcoholisme, Morbus Addison, haemorrhagische diathesen, pellagra).

Aan deze hypothese is in de literatuur niet veel aandacht geschonken. Toch wordt voor het eerst gebroken met de leer van een toxische genese, welke eveneens een hypothese, met de waargenomen feiten niet in overeenstemming te brengen is. Een andere mogelijkheid van ontstaan en wel door plaatselijke ondervoeding, wordt naar voren gebracht. Bij pernicieuse anaemie zou het zenuwstelsel in een toestand van latente deficientie verkeren, welke op die plaatsen waar de bloedvoorziening, door de anatomische verhoudingen, minder intensief is, tot een manifeste deficientie en als gevolg daarvan tot ondergang van zenuwweefsel zou voeren, wanneer althans aan dit weefsel bloed van minderwaardige samenstelling wordt toegevoerd.

Keren wij na dit uitstapje, op het terrein der pathologische anatomie en de genese der neurologische afwijkingen, terug tot het periphere zenuwstelsel. Aangezien de aandacht geheel door de medullaire afwijkingen in beslag wordt genomen, vindt men in deze jaren over het periphere zenuwstelsel zeer weinig vermeld. Wel was door Medea in 1907 in een studie over:

„Altérations des nerfs periphériques dans l'Anémie Mortelle" gewezen op de duidelijke afwijkingen welke door hem bij pathologisch onderzoek van de periphere zenuwen waren gevonden. Ook in gevallen waar een typische strengziekte gevonden werd, kon MEDEA in de N. peronaeus en de N. radialis afwijkingen constateren. Er was een vermindering van het aantal zenuwvezels, welke zich met osmiumzuur minder fraai kleurden en vaak gezwollen bleken te zijn. Dergelijke waarnemingen behoorden echter tot de grote zeldzaamheden en aangezien de aandacht er niet op gericht was, ging het merendeel der onderzoekers er aan voorbij.

Hoewel GRINKER het bestaan van stoornissen in het periphere zenuwstelsel in het geheel niet overweegt, ondanks de hinderlijke paraesthesieën, en de herhaalde klacht over „slapende" extremiteiten, meent hij toch de door hem waargenomen „nystagmoide" bewegingen van de ogen te moeten terugbrengen op een parese der oogspieren.

Bij een patient met pernicieuse anaemie stelde SIEMERLING de diagnose strengziekte op grond van de paraesthesieën, de paresen, de opgeheven peesreflexen, terwijl pyramidebaan-verschijnselen volkomen ontbraken en de patient bovendien een volledige remissie kreeg, welke hem twee jaar vrij van klachten deed zijn.

BRAMWELL acht het frequent voorkomen van spieratrophieën en sensibiliteitsstoornissen met „stocking-glove distribution in the early stages" bij gecombineerde strengziekte van belang, in verband met de differentieel diagnose ten opzichte van multiple sclerose. De mogelijkheid dat stoornissen in het periphere zenuwstelsel verantwoordelijk gesteld kunnen worden voor deze afwijkingen wordt niet overwogen.

Eerst met WOLTMAN (1919) doet een bredere kijk op de symptomatologie zijn intrede. Hij richtte zijn aandacht geheel op het klinische beeld. In 80 % der gevallen van pernicieuse anaemie komen paraesthesieën voor, al of niet gecombineerd met objectieve neurologische afwijkingen. Soms was over het gehele lichaam een doof gevoel aanwezig, dan weer aan afzonderlijke gedeelten, bijvoorbeeld de tong, de handen of de voeten. Steeds is een zeer hinderlijk gevoel van koude in de onderste

extremiteiten aanwezig. Andere patienten klagen over stekende pijn, waarbij de vergelijking met een insecten-beet gemaakt wordt. Kuitkrampen zijn een frequente klacht. Een patiente van WOLTMAN meende dat haar vingertoppen steeds bedekt waren met glasscherven. WOLTMAN meent een groot aantal klachten en verschijnselen op polyneuritis te moeten terugbrengen. ,,Doubtless, careful studies of necropsy-material in selected cases would reveal neuritic processes to be more than seems now to be the case."

Stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin zijn gevonden in 42,4% van de gevallen. In 2,4% der gevallen was de oppervlakte-sensibiliteit sterker gestoord dan het diepe gevoel en de vibratiezin. In 4,9% werd een gecombineerde strengziekte door neuritische verschijnselen gecompliceerd, terwijl dit percentage nog veel hoger wordt wanneer men ook de paraesthesieën en pijnen op stoornissen in het periphere zenuwstelsel terugbrengt.

In 4,9% der gevallen waren dus objectieve verschijnselen van polyneuritis aanwezig. Bovendien zag WOLTMAN stoornissen in de functies der hersenzenuwen, afname van reuk- en smaakfunctie, veranderingen in de smaak-gewaarwording, waarbij de patienten erover klagen steeds een zure of bittere smaak te hebben. Symptomen wijzend op een stoornis van één of beide gehoorszenuwen, in de vorm van brommen, gonzen of suizen in de oren, waren zeer vaak aanwezig. Ook werd doofheid geconstateerd, welke ontstond in het begin der ziekte. Opvallend was de zeer vaak voorkomende klacht over aanvallen van duizeligheid.

WOLTMAN meent: ,,A neuritis is not so uncommon." Waarom dit zo weinig wordt vermeld in de literatuur? Alle aandacht is geconcentreerd op het ruggemerg en alle klinische verschijnselen worden teruggebracht op medullaire afwijkingen. Maar pathologisch-anatomisch zijn de periphere zenuwen nimmer voldoende en soms in het geheel niet onderzocht. De blik was in de loop der jaren zodanig vernauwd dat men zich niet meer onbevooroordeeld tegenover het ziektebeeld kon plaatsen en alle verschijnselen, zonder voldoende kritiek, terugbracht tot de gecombineerde strengziekte. Het behoeft dan ook niet te verwonderen dat WOLTMAN meent te moeten klagen: ,,We have

become more and more embarassed by the seeming increase of our ignorance, and we need be little suprised when we see the chaotic state our problem was in some twenty years later!"

Een dergelijke opmerking moest wel door enkelen ter harte genomen worden. HAMILTON en NIXON (1921) meenden de aanwijzingen van WOLTMAN te moeten volgen. Zij zagen niet alleen af en toe verschijnselen die aan neuritis kunnen doen denken, doch vonden stoornissen der periphere zenuwen als regelmatige complicatie der gecombineerde strengziekte. Dit feit zou, volgens hen, een verklaring geven voor de herhaaldelijk waargenomen stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit en de bestaande discongruentie tussen deze sensibiliteitsstoornissen en de waargenomen medullaire afwijkingen. Een duidelijke stoornis in tast-, pijn- en temperatuurzin aan de onderste extremiteiten kan immers niet verklaard worden door een degeneratie der achterstrengen alleen, aangezien de achterstrengen voor de geleiding van grove tast-, pijn- en temperatuurzin geen betekenis hebben. De achterstrengen als geleiders van het „intellectuele" gedeelte der sensibiliteit, geven bij degeneratie stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin en voor zover het de tastzin betreft stoornissen in discriminatiezin, topognose en onderscheiding der aanrakings-kwaliteiten.

PIERRE MATHIEU heeft aan het periphere zenuwstelsel en aan de medulla gelijkelijk aandacht besteed. In zijn „Thèse de Paris" (1925) wordt toegegeven dat de meest voorkomende prodromale klachten de paraesthesieën zijn, welke vele maanden tot een jaar aan het manifest worden van het ziektebeeld vooraf kunnen gaan. Vervolgens treden in het zgn. eerste stadium lichte spastische en atactische verschijnselen op, waarbij het diepe gevoel dan gewoonlijk duidelijk gestoord is. Toch kan men een enkele maal in dit stadium opgeheven peesreflexen, bij ongestoord diepe gevoel, vinden. Een dergelijke waarneming doet aan de medullaire localisatie der gevonden afwijkingen twijfelen. Hetzelfde is het geval met de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, welke voor alle kwaliteiten aanwezig kunnen zijn en gewoonlijk toenemen naar distaal. Deze laatst genoemde stoornissen kunnen zich beperken tot de vingers en de tenen, waarbij in het eerste geval schrijfstoornissen als prodromale klacht op

de voorgrond kunnen staan. Bovendien worden spieratrophieën waargenomen, gepaard gaande met een vermindering der galvanische en faradische prikkelbaarheid, doch zelden wordt een typische ontaardingsreactie geconstateerd. In zeldzame gevallen komen dergelijke polyneuritische verschijnselen geïsoleerd voor, gewoonlijk zijn zij een complicatie der medullaire afwijkingen. Volgens MATHIEU moet men het geïsoleerd voorkomen van polyneuritische verschijnselen mogelijk achten op grond van de volgende overwegingen:

1e het ontbreken van afwijkingen in de medulla waar deze werden verwacht;
2e de verbetering in gevallen waarvan de prognose eerst hopeloos leek.

Aangezien dus mag worden aangenomen dat afzonderlijke gevallen van polyneuritis voorkomen en bovendien de gecombineerde strengziekte gecompliceerd kan zijn door polyneuritische verschijnselen, is de differentieel diagnostiek tussen beide moeilijk en is maar al te vaak bezwaarlijk uit te maken of een bepaald verschijnsel door een stoornis in de achterstrengen of door een laesie van de periphere zenuwen wordt veroorzaakt. Stoornissen in achterstrengen en periphere zenuwen hebben immers verscheidene symptomen gemeen. Bij een achterstrengaandoening staan afname of verlies van diepe gevoel en vibratiezin op de voorgrond en kan van een dissociatie tussen de stoornissen van het diepe gevoel en die der oppervlakte-sensibiliteit gesproken worden. Een dergelijk beeld kan echter ook bij polyneuritis gevonden worden en geeft bij opgeheven zijn der peesreflexen het tabetische syndroom der polyneuritis: pseudotabes peripherica (Déjérine). Is men bovendien met MATHIEU de mening toegedaan dat ook bij een zuivere achterstrengstoornis de peesreflexen opgeheven kunnen zijn, dan is men voor de differentieel diagnostiek tussen een degeneratie der achterstrengen en de polyneuritis, uitsluitend aangewezen op de subjectieve en objectieve stoornissen in de oppervlaktesensibiliteit.

Weliswaar kunnen de eventueel voorkomende pyramidebaan-verschijnselen een aanwijzing zijn dat de waarschijnlijkheid groot is, dat naast de degeneratie der voor- en zijstrengen ook

een achterstreng-degeneratie zal voorkomen. Nimmer kan het pyramidebaan-syndroom, zoals zo vaak gedaan wordt, gebruikt worden om de mogelijkheid van een tegelijk aanwezige polyneuritis uit te sluiten. ,,Des lésions diffuses peuvent donner lieu à des syndromes sensitifs analoques lors qu'elles frappent le neurone périphérique dans ses prolongements, soit au niveau des nerfs, soit au niveau de la moelle, lors qu'elles frappent le neurone en entier."

Bij de bespreking van het pathologisch-anatomisch onderzoek stelt Mathieu Woltman in het gelijk: onderzoekingen van het periphere zenuwstelsel worden slechts zelden vermeld. Dat afwijkingen in het periphere zenuwstelsel voorkomen, wordt ook door de preparaten van Mathieu bewezen, waarvan hij schrijft dat de periphere zenuwen worden gekenmerkt door: ,,un étât moniliforme de la plupart des gaines myéliniques". Op sommige plaatsen is de myeline-schede in het geheel niet meer zichtbaar, op andere plaatsen sterk geatrophieerd, terwijl de ascylinders gewoonlijk in gelijke intensiteit gedegenereerd zijn.

Evenals Mathieu wijst Ludo van Bogaert (1927) in zijn studie: ,,La polynévrite anémique" op de grote moeilijkheid van differentieel diagnostiek tussen achterstreng-degeneratie en polyneuritis. Hij beschrijft het geval van een 22-jarige man, bij wie naast ataxie en zware diepe gevoelsstoornissen in de benen, een volkomen astereognose van beide handen werd waargenomen. De oppervlakte-sensibiliteit was veel minder duidelijk gestoord en wel in een bijzondere volgorde gedurende het verloop der ziekte: eerst was de temperatuurzin, daarna de pijnzin en tenslotte, vlak voor de dood, de tastzin gestoord aan de distale einden der extremiteiten. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden geen afwijkingen in de medulla gevonden, wel zware degeneratie der periphere zenuwen. De Nn. peronaei, Nn. tibiales post en de N. radialis sin, vertoonden een duidelijke vermindering van zenuwvezels, terwijl aan de resterende zenuwvezels een verdwijnen van mergscheden en een degeneratie der ascylinders waarneembaar was. Het pathologisch-anatomische beeld van deze ,,degeneratieve neuritis" kan in de verschillende zenuwen in intensiteit verschillen, doch steeds is een parenchymateuze degeneratie aanwezig, gepaard gaande met een

reactieve woekering van het neurilemna en het interstitele weefsel.

VAN BOGAERT schrijft zeer positief: ,,on peut donc admettre avec certitude l'existence de lésions névritiques dans l'anémie et les considérer comme plus frequentes qu'on ne l'a cru jusqu'a présent."

Tegenover al deze, in de loop der jaren sterk toenemende aanwijzingen, betreffende het mogelijk bestaan van degeneratie der periphere zenuwen, al of niet gecombineerd met een strengziekte, weet CURSCHMANN in 1929 niet beter te doen dan het bestaan van periphere zenuwlaesies volkomen te ontkennen. Doch aan zijn opmerkingen behoeft niet veel waarde gehecht te worden, aangezien hij bij 300 gevallen van pernicieuse anaemie ook nimmer psychische stoornissen heeft gezien. Reeds in de nabeschouwing over de voordracht van CURSCHMANN komt felle kritiek tot uiting. REDLICH merkt daarbij op, dat hij een geval heeft gezien met atrophie en fibrillaire contracties van de tongmusculatuur, welke verschijnselen op een degeneratie van het peripheer motorische neuron, eventueel een neuritis moeten worden teruggebracht. Bovendien zag hij een geval met atrophie van de M. quadriceps femoris. Ook TRÖMNER is, in tegenstelling met CURSCHMANN, geneigd het voorkomen van polyneuritis aan te nemen. Volgens hem pleiten daarvoor de paraesthesieën, de drukpijnlijkheid der zenuwstammen en de af en toe waargenomen spieratrophieën.

Voor BIELSCHOWSKY en zijn medewerkers SIMON en ZADOR, zijn de tongverschijnselen het uitgangspunt voor verdere onderzoekingen geweest. De pijnen, de atrophie der tongpapillen met de sterke smaakstoornissen en de fibrillaire contracties, hebben hun ontstaan te danken aan degeneraties der zenuwen die de tong innerveren. ,,Es handelt zich um eine Glossopathie, keine Glossitis, reversibele teils progressieve Veränderungen infolge Erkrankung der peripheren Nerven."

Bovendien schrijft BIELSCHOWSKY c.s. dat slechts een gedeelte der neurologische verschijnselen, zonder enige restrictie, teruggebracht kunnen worden tot afwijkingen in de medulla. Zo zijn de pathologische reflexen, de spasmen en de cloni zeker ontstaan door centrale veranderingen. De verlaagde peesreflexen

en de sensibiliteitsstoornissen zijn echter niet met zekerheid klinisch localiseerbaar, deze zouden zowel tot periphere als tot centrale afwijkingen teruggebracht kunnen worden. Ook kunnen periphere stoornissen door medullaire afwijkingen worden overdekt. Een eerste vereiste zou zijn het neurologische beeld in het begin van zijn optreden nauwkeurig te bestuderen. Dit is door Michaud (1931) gedaan en daarbij werden gevonden lichte stoornissen: paraesthesieën, objectieve stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, lichte diepe gevoelsstoornissen, welke verschijnselen op zichzelf nog niet het aannemen van medullaire afwijkingen rechtvaardigen. Maar dergelijke vage symptomen zouden volgens hem niet voldoende zijn om een polyneuritis te diagnostiseren, te meer indien men met Michaud geneigd is aan te nemen dat dergelijke lichte klachten en verschijnselen ook door de „algemene toestand van patient" in het leven kunnen worden geroepen.

Smithburn en Zerfas (1931) ontmoeten de klacht over paraesthesieën in 95,6 % der gevallen van pernicieuse anaemie. „The first symptoms were numbness and tingling in the fingers and toes, followed by cramplike pains in the lower extremities, difficulty in walking." Deze paraesthesieën verdwijnen zeer snel na het instellen van de lever-therapie en kunnen in dat opzicht op één lijn gesteld worden met de pijnen in de tong.

Young (1932), die tweemaal een opticus-atrophie en tweemaal een periphere facialis-paralyse bij patienten met gecombineerde strengziekte heeft waargenomen, vermeld dat een klein gedeelte van de patienten met deze aandoening, reeds vele maanden voor het manifest worden der verschijnselen, klagen over neuralgische pijnen in de vorm van ischias of neuralgieën van de bovenste extremiteiten. Letterlijk schrijft Young: „A number of patiens gave „neuritis" so descriptive of their coursing pain, as the earliest complaint. Other symptoms and signs of neuritis were frequently present: their relationship to a true neuritis cannot be stated".

Dergelijke, reeds aan Warburg en Jörgensen (1929) bekende neuralgieën, vermeldt ook Flament (1933). Deze gaat echter in het constateren van neuritische verschijnselen veel verder. Volgens hem komen bij pernicieuse anaemie ge-

vallen van zuivere polyneuritis voor: polynévrites anémiques.

In een dergelijk geval, waarbij alle verschijnselen door een aandoening van het periphere zenuwstelsel verklaard konden worden, was het begin gekenmerkt door pijn in de vingers, paraesthesieën en een hinderlijk gevoel van koude in de handen. Daarop volgde een geleidelijke krachtsvermindering in armen en benen, patient kon tenslotte nauwelijks tien minuten lopen. De peesreflexen aan de armen waren zeer laag, aan de benen opgeheven. De oppervlakte-sensibiliteit was voor alle kwaliteiten afgenomen, vooral aan de bovenste extremiteiten, terwijl het diepe gevoel intact gevonden werd. Door behandeling met lever werd een fraai resultaat bereikt en de klachten verdwenen geheel. FLAMENT onderscheidt drie vormen:

1e Het meest voorkomende zijn die gevallen waarbij een pernicieuse anaemie gepaard gaat met een gecombineerde strengziekte. Hij stelde voor hieraan de naam: syndroom van LICHTHEIM te geven.

2e Gevallen van pernicieuse anaemie, waarbij uitsluitend een polyneuritis aanwezig is. Deze gevallen zouden veel zeldzamer voorkomen en FLAMENT stelt voor hier de naam: polynévrites anémiques te gebruiken.

3e Gevallen van pernicieuse anaemie met uitsluitend psychotische verschijnselen, als gevolg van een cerebrale stoornis.

Typische vertegenwoordigers van deze drie categorieën zouden zeldzaam zijn, gewoonlijk wordt een combinatie van alle of van twee dezer gevallen aangetroffen. Een zuiver geval van deze „polynévrite anémique" wordt ook door VAN GEHUCHTEN (1934) beschreven. De symptomatologie van deze polyneuritis verschilde in geen enkel opzicht van die welke gezien wordt bij de chronische polyneuritiden met een toxische of infectieuze genese. De zenuwstammen waren drukpijnlijk, de extremiteiten vertoonden duidelijke paresen met atrophie en electrische ontaardingsreacties der spieren. De peesreflexen waren verlaagd of opgeheven. De oppervlakte- en diepe sensibiliteit waren in gelijke intensiteit gestoord. Op de moeilijkheid van de differentieel diagnostiek tussen polyneuritis en achterstreng-degeneratie wordt gewezen, doch de atrophie en de verschijnselen van electrische ontaarding wijzen onmiskenbaar op een degeneratie der

periphere zenuwen. Van belang acht VAN GEHUCHTEN deze waarnemingen, omdat de prognose van deze periphere stoornissen, sinds de invoering der lever-therapie, gunstig genoemd kan worden, aangezien alle polyneuritische verschijnselen door intensieve lever-therapie in korte tijd tot verdwijnen gebracht kunnen worden. Een zelfde opvatting huldigt ook DEML (1933): ,,Das bei den Paraesthesieën sicherlich nicht nur eine Zentrale Ursache, sondern vor allem eine toxische Wirkung auf die peripheren Nerven angenommen werden kann, läszt sich aus dem oft überraschenden Verschwinden der Paraesthesieën bei einsetzen der Lebertherapie entnehmen." Ook de paresen: ,,das Symptom des müden Ganges", door NONNE als gevolg van de ,,Grunderkrankung" geduid, door anderen teruggevoerd op een vroegtijdige beschadiging der voorhoorncellen, wordt door DEML in de eerste plaats als een gevolg van een beschadiging van het periphere zenuwstelsel beschouwd.

Men ziet hieruit dat de uitspraken geleidelijk aan positiever worden en dat meer en meer de mening veld wint dat ook het periphere zenuwstelsel in het neurologische ziektebeeld bij pernicieuse anaemie is betrokken.

Geheel in tegenspraak met deze opvattingen blijkt de mening van BREMER te zijn (1931). Hij wil van het voorkomen van polyneuritis of van polyneuritische verschijnselen, als complicatie der gecombineerde strengziekte, eenvoudigweg niets weten. Naar zijn mening is het klinische beeld uiterst gevarieerd; markante symptomen, die het ziektebeeld van het eerste begin af zouden typeren, ontbreken. Ook zouden de grenzen ten opzichte van hetgeen nog normaal te noemen is, niet scherp zijn, er zouden integendeel vloeiende overgangen bestaan. De diagnose zou des te moeilijker worden wanneer de pernicieuse anaemie ontbreekt of niet vroeg genoeg herkend wordt. Om aan deze moeilijkheid in de diagnostiek te ontkomen is door BREMER een trias van symptomen opgesteld, welke nooit zouden ontbreken en waaromheen zich de andere symptomen zouden groeperen. Gaan wij deze trias van verschijnselen en de verklaring, welke BREMER van hun ontstaan meent te moeten geven, een ogenblik in alle bijzonderheden na.

In de eerste plaats de paraesthesieën, welke nimmer ontbre-

kend, in koude, bij vermoeidheid, gedurende menses en graviditeit zouden toenemen en voor de patienten, vooral wanneer zij voorkomen aan de handen, buitengewoon hinderlijk kunnen zijn. BREMER meent: „Zweifellos liegt diese Paraesthesiën eine organische Schädigung der Zentralen Substanz zu Grunde." Zij zouden overeenkomen met de subjectieve gevoelens bij tabes en syringomyelie. Nog in het midden gelaten of men ooit bij tabes en syringomyelie een dergelijke typische localisatie van paraesthesieën aan de distale einden der extremiteiten ontmoet, gaat BREMER geheel accoord met de door MUNCH-PETERSEN in haar studie over encephalomyelitis disseminata en encephalomyelitis funicularis infectiosa (1934) uitgesproken mening: „paresthesias of the hands and feet, which were present, are characteristic of involvement of the posterior column of the spinal cord." De ook door hen niet zelden waargenomen klachten der patienten over pijnen in de extremiteiten, welke soms een duidelijk lancinerend karakter zouden hebben, zijn volgens BREMER wortelsymptomen, welke op een beschadiging der achterwortels wijzen.

Als tweede verschijnsel in de trias wordt genoemd de vroegtijdige stoornis der diepe sensibiliteit. Er zou volgens BREMER altijd een dissociatie tussen de stoornissen in de oppervlakte- en diepe sensibiliteit bestaan; de laatste zou steeds veel sterker gestoord zijn. Er komen weliswaar afwijkingen in de oppervlakte-sensibiliteit voor, deze zijn echter gering, bovendien moeilijk af te grenzen en gewoonlijk van een segmentale uitbreiding. Indien een neuritis aanwezig zou zijn, dan moesten ook stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit met een periphere localisatie geconstateerd kunnen worden. BREMER heeft dit nimmer kunnen vaststellen.

Als derde symptoom der trias wordt genoemd de snel zich manifesterende motorische zwakte. Deze paresen kunnen niet teruggebracht worden op de pernicieuse anaemie, want het verschijnsel is even zo markant aanwezig, in die gevallen van gecombineerde strengziekte, waarbij de pernicieuse anaemie zich niet of nauwelijks heeft ontwikkeld: „Hier musz es sich um eine perniziöse Vorderhornschädigung handeln", waarvoor ook de verschijnselen van electrische ontaarding der spieren zouden

pleiten. En dan wijst Bremer op een verschijnsel, waarop reeds eerder door Henneberg de aandacht is gevestigd, nl. dat de graad der verlamming zeer vaak intensiever is dan de pyramidebaan-symptomen zouden doen verwachten.

Naast deze drie cardinale symptomen: paraesthesieën, intensieve diepe-gevoelsstoornissen en paresen, komen alle andere verschijnselen in betekenis op de achtergrond. De ataxie is gewoonlijk wisselend en wordt vaak door de motorische zwakte overdekt. Men vindt gewoonlijk een combinatie van spastische en atactische verschijnselen, hetgeen bij een samengaan van achterstreng- en pyramidebaan-degeneratie niet behoeft te verwonderen. Wanneer de bloedziekte op de voorgrond staat, overwegen gewoonlijk de paraesthesieën, de hypotonie en de ataxie. Treedt daarentegen het neurologische ziektebeeld meer naar voren, dan zouden de spastische verschijnselen overwegen.

In tegenstelling met het wisselende neurologische beeld zou, volgens Bremer, het pathologisch-anatomisch substraat zeer eenvormig zijn. Het wezen der ziekte is haar primair haardvormige ontstaanswijze: er treedt een plotselinge ondergang van in groepen bij elkaar liggende mergscheden op. Hoewel niet met zekerheid bekend is of mergscheden of ascylinders het eerst getroffen worden, moet toch als vaststaand worden aangenomen dat men af en toe intacte ascylinders vindt waar de mergscheden reeds geheel zijn gedegenereerd. Dit zou voor een primaire stoornis der mergscheden pleiten en zou tevens een verklaring geven van de discongruentie tussen het klinische beeld en het anatomische substraat. Ter plaatse van de degeneratie kan een glieus litteken gevormd worden, waarbij echter plaatselijke verhoudingen een belangrijke invloed blijken te hebben, aangezien dergelijke glieuze haarden steeds voorkomen in de achterstrengen, terwijl zij in de pyramidebanen gewoonlijk ontbreken.

In tegenstelling met wat men op grond van bovenvermelde klinische overwegingen zou verwachten, vonden Bremer en Bodechtel slechts zelden degeneratie der voorhoorncellen. Wel meende men betrekkelijk vaak symptomen van „primäre Reizung" der voorhoorncellen te zien, welke volgens Bodechtel moet worden teruggebracht op transneurale degeneratie, waar-

onder verstaan wordt degeneratieve veranderingen der voorhoorncellen door stoornissen in de aanvoerende stelsels. Voor de pyramidebanen is dit vanzelfsprekend, doch ook de vezels welke van de achterstrengen naar de voorhoorncellen gaan, zouden zeer vaak zijn aangedaan. Het klinische correlaat dezer degeneratie der endogene vezels zou zijn het vroegtijdig opgeheven zijn der peesreflexen, door onderbreking der primaire reflexboog. Toch meent Bremer dat het, in verband met de vroegtijdig optredende paresen, de atrophie der spieren en de af en toe waargenomen electrische ontaardingsreactie, aanbeveling verdient de raad van Bielschowsky te volgen en het periphere zenuwstelsel te onderzoeken. Verwachting heeft hij hiervan echter niet, aangezien de voorste wortels steeds normaal worden gevonden, hetgeen tegen een aandoening der periphere zenuwen zou pleiten.

Bij zijn beschouwing, over het ontstaan der medullaire afwijkingen, merkt Bremer op dat hier van ontsteking niet gesproken mag worden en dat de benaming „Myelitis funicularis" dus onjuist moet worden geacht. Wel wordt men vaak verrast door lymphocytaire perivasculaire infiltraties, doch deze worden slechts op enkele plaatsen gevonden. Bovendien is bij afbraak van het zenuwweefsel vaak een „symptomatische" ontsteking aanwezig, waar, bij plotseling verval van zenuwweefsel, emigratie en infiltratie van cellen ter plaatse gevonden wordt. Een parallellisme tussen intensiteit van afbraak en infiltratie van cellen wordt echter niet gevonden. Bremer en Bodechtel zijn niet geneigd aan de, bij het pathologisch-anatomisch onderzoek gevonden vaatafwijkingen betekenis toe te kennen, voor het ontstaan der haardsgewijze optredende degeneraties. Waar intimaverdikking, hyalinisatie der media en verwijding van lymphscheden gevonden worden, heeft men volgens hen hoogstwaarschijnlijk met ouderdoms-verschijnselen te maken. De vaten liggen daarenboven in de haarden niet centraal, terwijl sterk doorbloede gedeelten vaak weerstandskrachtiger zijn, dan gedeelten welke minder intensief van bloed worden voorzien.

Bremer heeft zich bovendien afgevraagd: „Wat is de genese van de gecombineerde strengziekte?" Het op de voet volgen van de onderzoekingen der interne geneeskunde naar de genese der

pernicieuse anaemie, acht hij een groot bezwaar, aangezien daardoor de gezichtskring wordt beperkt. Over de aard van een oorzakelijk toxine weten wij tot heden niets. Vraagt men bij welke ziekten de gecombineerde strengziekte voorkomt, dan zijn het, naast de pernicieuse anaemie, vooral de gebrekziekten waarbij dit neurologische syndroom gevonden wordt: Beri-beri (Dürck), Pellagra (Pentschew), Spruw (Holst, Hess-Thaysen), Scorbuut (Nonne, Fleischmann, Schlesinger). Men zou dus kunnen veronderstellen dat de gecombineerde strengziekte een uiting van avitaminose is.

Voor het ontstaan der haardsgewijze optredende degeneraties acht Bremer de veranderingen aan het capillairsysteem, welke door capillair-microscopie kunnen worden waargenomen, van grote betekenis. Het typische capillairbeeld, zoals het door Juergensen bij pernicieuse anaemie werd beschreven, bestaat uit een gering aantal, weinig gedifferentieerde capillairen, maximaal vernauwd met een langzame stroming en het ontbreken van het physiologische wisselspel, waardoor een zekere functionele starheid in het overigens zo wisselende capillairbeeld ontstaat. Dit aspect der huidcapillairen, gewoonlijk waargenomen op een grauwgele ondergrond – waardoor het opsporen der huidcapillairen bemoeilijkt is – zou zich voordoen niet alleen bij pernicieuse anaemie, doch ook bij gecombineerde strengziekten zonder bloedafwijkingen en die welke op andere bodem ontstaan (alcoholisme). De mogelijkheid is niet uitgesloten dat dergelijke afwijkingen ook bestaan aan de capillairen van het zenuwstelsel en dat deze stoornis in de functie der capillairen van betekenis kan zijn voor de degeneratie van bepaalde gedeelten van het zo gevoelige zenuwstelsel. Hoewel door deze hypothese onverklaard blijft, het ontstaan der stoornissen in het capillairbeeld en de plaatselijke overgevoeligheid van bepaalde gedeelten van het zenuwstelsel, kan men zich toch moeilijk aan de suggestie door deze theorie gewekt, onttrekken. Mogelijk liggen op dit terrein nieuwe wegen voor onderzoek open, terwijl de opvattingen over de betekenis van het capillairsysteem zich wel in overeenstemming laat brengen met de waarnemingen van Russell, Batten en Collier; Brouwer en Blauwkuip, die erop gewezen hebben dat de degeneratiehaarden zouden ontstaan in

die gedeelten van het zenuwstelsel, welke het minst intensief van bloed worden voorzien.

Keren wij terug tot het periphere zenuwstelsel bij gecombineerde strengziekte.

Nog in 1935 meent ILLING dat veranderingen aan de periphere zenuwen niet tot het typische beeld der gecombineerde strengziekte behoren, hoewel juist in het begin pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen aanwezig zou zijn. Als therapie raadt ILLING echter aan het geregeld gebruik van grote hoeveelheden van het antineuritische Vitamine B I.

Een ander standpunt wordt door LOUIS RAMOND ingenomen die erkent: „Pourtant les lésions ne sont pas toujours strictement limitées à la moelle épinière, elles peuvent atteindre aussi l'encéphale et les nerfs périphériques."

GREENFIELD en CARMICHAEL (1935) hebben tenslotte het onderzoek, naar aard en uitbreiding der periphere zenuwlaesies, op zeer oorspronkelijke wijze ter hand genomen.

Ik meen hiermee het historisch overzicht te kunnen afsluiten, waarbij ik mij bepaalde tot het vermelden van de hoofdzaken. Te midden van de grote verschillen in opvattingen komen enkele punten van overeenstemming naar voren. Pernicieuse anaemie en gecombineerde strengziekte komen zeer vaak gezamenlijk voor, hun wederzijdse afhankelijkheid is echter betrekkelijk, beide kunnen zich ook afzonderlijk manifesteren. Het is niet waarschijnlijk dat de afwijkingen in het bloed en het neurologisch syndroom eenzelfde oorzaak hebben. Al zou op den duur blijken dat ook aan de neurologische afwijkingen een voorwaardelijke deficientie ten grondslag ligt, dan zal men toch voor het in stand houden van de nerveuze substantie andere factoren aansprakelijk moeten stellen.

Opvallend is het meningsverschil over het eventueel voorkomen van stoornissen in de periphere zenuwen. De meest gangbare opvatting is dat geen neuritis aanwezig is. Toch blijkt uit de literatuur dat vele onderzoekers zich hiermede niet hebben kunnen verenigen en op de onjuistheid hebben gewezen, alleen de medullaire afwijkingen voor de verschijnselen aan-

sprakelijk te stellen. De strijd kan tot heden als niet beslecht worden beschouwd. Oude opvattingen, gesteund door het gezag van vooraanstaande onderzoekers, bestendigen deze toestand en veroorzaken dat het neurologische beeld niet scherp omschreven naar voren komt.

Bij een zo groot meningsverschil moet op den duur één der partijen in het gelijk gesteld worden.

HOOFDSTUK II

HET KLINISCHE BEELD

HET is algemeen gebruikelijk de neurologische afwijkingen, welke bij pernicieuse anaemie worden gevonden, met de naam gecombineerde strengziekte aan te duiden. Beide ziektebeelden zijn in het medische denken zo nauw met elkaar geassocieerd, dat het moeite kost hun onderling verband tot de ware verhoudingen terug te brengen. Waar van gecombineerde strengziekte gesproken wordt denkt men aan pernicieuse anaemie, worden bij een hyperchrome anaemie neurologische afwijkingen gevonden, dan meent men dat deze het gevolg zijn van een strengziekte. Deze kortsluiting in ons denken heeft een onbevooroordeelde beschouwing van de genese en van de symptomatologie van het neurologische syndroom, dat wij gemakshalve voorlopig onder de benaming strengziekte samenvatten, in de weg gestaan. Men ging zelfs zo ver aan te nemen dat er een causaal verband zou bestaan tussen de anaemie en de neurologische afwijkingen, in die zin, dat de laatste het gevolg zouden zijn van de afwijkingen in het bloed. Het heeft vele jaren geduurd voor men deze mening heeft laten varen, ondanks het feit dat reeds NONNE dit met nadruk heeft ontkend. Nog steeds krijgt men de indruk dat de conceptie van een causaal verband niet geheel is losgelaten. Inderdaad worden gecombineerde strengziekte en anaemia perniciosa herhaaldelijk gezamenlijk aangetroffen. Toch bestaat tussen beide geen parallelisme. De internist ziet zeer anaemische patienten met geen, of slechts geringe, neurologische verschijnselen, terwijl de neuroloog gevallen op zijn spreekuur krijgt, welke hij op grond van het klinische beeld als strengziekte diagnostiseert, waarbij echter de anaemie niet of nauwelijks aanwezig is. Daarom dient te worden voorop gesteld dat de anaemie niet de oorzaak is van de neurologische stoornissen, van welke stelling het volgende geval een duidelijk bewijs geeft.

Geval I

Reg. No 10982: Man. 42 jaar.

Anamnese: In Februari 1929 kreeg patient op een avond plotseling een prikkelend gevoel in de linker voet, enige dagen later kreeg hij eenzelfde gevoel in de rechter voet. Sindsdien wordt hij bij voortduring gehinderd door prikkelingen en een onaangenaam gevoel van koude in beide voeten en onderbenen, welke lasten geleidelijk zijn opgestegen tot aan de knieën. Bovendien was hij zeer spoedig vermoeid bij het lopen en was de gang onzeker geworden. Een jaar later kreeg hij bovendien last van doofheid en prikkelingen in de toppen van de vingers van beide handen, terwijl na stoten van de vingers ulceraties optraden, welke moeilijk tot genezing gebracht konden worden. De kracht van beide handen nam geleidelijk af. In dezelfde tijd kreeg hij moeilijkheden met het urineren, hij had het gevoel van vulling van de blaas verloren en de urine druppelde geregeld af. Ook wist hij soms niet of het urineren al beëindigd was. Eénmaal heeft hij urineretentie gehad en nadat hij daarvoor was gecatheteriseerd, is hij enige dagen incontinent geweest.

De laatste maanden is zijn toestand hard achteruit gegaan. Het lopen werd geleidelijk bezwaarlijker, tenslotte geheel onmogelijk, waarom hij de laatste weken bij voortduring het bed moest houden. Sindsdien ontwikkelde zich een open plek aan de stuit, op grond waarvan de huisarts spoedopname noodzakelijk achtte.

De defaecatie is sinds jaren traag. De eetlust is ongestoord. Patient heeft geen bepaalde behandeling ondergaan.

Persoonlijke voorgeschiedenis: Patiënt heeft drie maal een longontsteking doorgemaakt, het laatst in 1920. In datzelfde jaar heeft hij een maagziekte gehad, welke gepaard ging met pijnen in de maagstreek en heftig braken. Sindsdien geen bezwaren van de maag ondervonden.

Bij onderzoek blijkt de algemene toestand gunstig te zijn, patient ligt actief te bed. De huidkleur is niet anaemisch, de slijmvliezen zijn normaal geïnjiceerd. De tong is glad, vochtig, niet beslagen. Het gebit is zeer slecht, veel defecten, caries en pyorrhoe.

De wervelkolom toont geen afwijkingen in vorm en wordt niet stijf gehouden, bij bekloppen en asdruk wordt geen pijn aangegeven.

Aan het hart worden geen afwijkingen gevonden. De longen worden bij percussie normaal bevonden. Bij auscultatie worden rechts bovenvoor enkele rhonchi gehoord, rechts achter enkele bronchitische geruisen met kleinblazige, vochtige rhonchi. In de linker thoraxhelft worden verspreid bronchitische geruisen gehoord.

Aan het abdomen worden geen afwijkingen gevonden, de parenchymateuze organen zijn niet palpabel.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de pupillen geen afwijkingen gevonden. De oogbewegingen zijn normaal, er is geen nystagmus.

De tong wordt recht uitgestoken, heeft geen tremores en geen fibrillaire contracties. Ook de overige hersenzenuwen tonen geen afwijkingen.

De tonus van de armspieren is normaal. De kracht van de armen is b.z. gelijk en goed. De armreflexen zijn b.z. gelijk, doch laag.

Er is geen ataxie bij de topneus- en de toptop-proef. De tastzin is aan de vingertoppen b.z. subjectief gestoord. Het diepe gevoel, bij bewegen van de vingers, is intact.

De kracht van de rompspieren is afgenomen, patient kan zich niet oprichten zonder steun van de armen. De buikreflexen zijn b.z. gelijk en normaal. De cremasterreflexen zijn b.z. gelijk, doch laag.

De tonus van de beenspieren is b.z. opvallend laag, bij liggen op de onderlaag nemen beide bovenbenen de vorm aan van een liggend ovaal. Ook bij passief bewegen van de benen wordt een duidelijke hypotonie waargenomen.

Beide benen zijn in ernstige mate paretisch, rechts meer dan links. Bij de kniehakproef wordt b.z. een duidelijke ataxie waargenomen. De kniepeesreflexen zijn beide gelijk, doch zeer laag. De Achillespeesreflexen zijn beide afwezig. Bij bestrijken van de voetzolen worden b.z. duidelijke vluchtreflexen waargenomen.

Sensibiliteit: pijn bij druk op de grote zenuwstammen. De proef van Lasègue is b.z. duidelijk positief. De tastzin is subjectief gestoord van beide liezen af, toenemend naar distaal, met anaesthesie aan de tenen. De pijnzin is gestoord aan beide benen. De temperatuurzin is gestoord vanaf de navel, toenemend naar distaal. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de grote tenen b.z. duidelijk gestoord te zijn. De topognose is aan beide benen gestoord. Decubitus aan de stuit.

De blaasfunctie is gestoord: ischuria paradoxa.

De darmfunctie is traag.

Lumbale punctie: Druk normaal. Queckenstedt niet gedaan. Reactie van Nonne: –. Reactie van Pandy: –. Cellen: 4/3 per mm^3. Goudsolcurve: 02443.10000.

Bloedonderzoek: hgb. 90%, erythrocyten 6.080.000, kleurindex 0,75; bas. 0%, eos. 0%, jeugdv. 0%, staafk. 3%, segm.k. 63%, lymphoc. 33%, gr. monoc. 1%.

De vermoedelijke diagnose luidt polyneuritis, mogelijk gecombineerd met een myelitis, door een neurotrope infectie.

Onder behandeling met Ascal treedt enige verbetering op, de pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen neemt af, de decubitus sluit zich, de blaasfunctie komt geheel onder contrôle van de patient. Tegelijkertijd wordt echter vermeld dat de kniepeesreflexen hoger worden en dat b.z. pathologische reflexen van Babinski worden waargenomen.

Kort voor het ontslag in Maart 1932 wordt bovendien b.z. de pathologische reflex van OPPENHEIM geconstateerd.

Patient is daarna herhaaldelijk gecontroleerd op de Polikliniek. 22 Mei 1934 wordt hij opnieuw opgenomen in de Kliniek met klachten over wazig zien, pijn in de tong, bandgevoel om de buik, een stijf en pijnlijk gevoel in beide boven- en onderbenen, prikkelingen in vingers, onderbenen en voeten. Bovendien wordt hij gehinderd door kortademigheid en dikke voeten. Hij is voortdurend geobstipeerd en urineren is alleen mogelijk bij maximale vulling van de blaas.

Bij onderzoek wordt gevonden een monotone, enigszins dysarthrische spraak. Visus O.D.S. 6/6. De tong is glad, doch de smaakfunctie is ongestoord. De kracht van beide armen en handen is iets afgenomen. De armreflexen zijn hoog, doch gelijk. B.z. is een geringe ataxie bij de topneusproef aanwezig. De tonus van de beenspieren blijkt bij palpatie en passief bewegen verhoogd te zijn. De kracht van beide benen is aanzienlijk afgenomen, rechts meer dan links. De kniepeesreflexen zijn b.z. hoog, rechts hoger dan links. De Achillespeesreflexen zijn beide afwezig. B.z. wordt bij bestrijken van de voetzolen de pathologische reflex van BABINSKI waargenomen. Reflex van OPPENHEIM links positief. Bij de kniehakproef wordt b.z. een duidelijke ataxie gevonden.

Staan en lopen is alleen mogelijk met steun. De proef van ROMBERG is sterk positief.

Sensibiliteit: Geen pijn bij druk op de grote zenuwstammen. Proef van LASÈGUE b.z. negatief. Tastzin aan de benen gestoord, toenemend naar distaal. Het diepe gevoel is aan de benen sterk gestoord, eveneens de vibratiezin en de topognose.

Bloedbeeld: hgb. 70%, erythrocyten 2.310.000, kleurindex 1.5; leucocyten 4250, eos. 7%, myel. 1%, jeugdv. 1%, staafk. 6%, segm.k. 62%, lymphoc. 21%, monoc. 2%.

Maaginhoud: geen vrij zoutzuur (volgens Kliniek voor Interne Geneeskunde).

Samenvatting

Bij een 42-jarige man worden, twee jaar voor het ontstaan der hyperchrome anaemie, ernstige neurologische afwijkingen gevonden: gladde tong, pijn bij druk op de zenuwstammen, dubbelzijdig positieve proef van LASÈGUE, hypotonie en paresen van de beenspieren, coördinatiestoornissen, verlaagde kniepeesreflexen en opgeheven Achillespeesreflexen, vluchtreflexen bij bestrijken van de voetzolen, subjectieve stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, objectieve stoornissen in diepe gevoel en topognose. Decubitus, ischuria paradoxa.

In een later stadium worden verhoogde kniepeesreflexen gevonden, terwijl de Achillespeesreflexen afwezig blijven, b.z. pathologische reflexen van Babinski en links de pathologische reflex van Oppenheim worden geconstateerd.

Uit deze ziektegeschiedenis blijkt duidelijk dat de neurologische stoornissen aan de afwijkingen in het bloedbeeld kunnen voorafgaan en dat de anaemie niet de oorzaak van de neurologische verschijnselen kan zijn. Bramwell beschreef in 1915 een patient, waarbij de neurologische afwijkingen drie jaar voor het optreden van de pernicieuse anaemie aanwezig waren en hij concludeert: „the development and the severity of spinal symptoms do not depend upon the development and severity of the anaemia." Wij kunnen ons met deze opmerking onvoorwaardelijk verenigen. Hamilton en Nixon hebben er op gewezen dat spontane remissies in het bloedbeeld niet gepaard gaan met een spontane verbetering der neurologische afwijkingen. Mathieu en Flament zijn steeds overtuigd geweest dat de neurologische stoornissen lange tijd aan de haematologische kunnen voorafgaan en dat de opvatting van De Busscher, Minot en Murphy, dat de laesies van het zenuwstelsel het gevolg zijn van de anaemie, onjuist is. Thans weten wij met zekerheid dat de neurologische afwijkingen ook zonder of bij een zeer geringe anaemie kunnen ontstaan. Al mag dus geen causaal verband tussen de anaemie en de neurologische verschijnselen worden aangenomen, hun gezamenlijk voorkomen is te frequent om op een toeval te berusten.

Door Verjaal werd gecombineerde strengziekte bij hypochrome anaemie beschreven, waarbij tevens een histaminerefractaire achylie gevonden werd. Het is waarschijnlijk dat het ziektebeeld der gecombineerde strengziekte bij achylia gastrica, zonder afwijkingen in het bloed of met een hypochrome anaemie, meer voorkomt dan men thans aanneemt. Een onderzoek bij een patient met verdenking op gecombineerde strengziekte, dat zich op intern gebied beperkt tot het onderzoek van het bloed, is onvoldoende. In die omstandigheden dient steeds een onderzoek van het maagsap te worden aangesloten, aangezien de anaciditeit van het maagsap voor de diagnose gecombineerde

strengziekte, dezelfde waarde heeft als voor de diagnose pernicieuse anaemie (Hurst en Bell; Ungley en Suzman; Greenfield en O'Flynn).

In de beginnende gevallen, waarbij geen duidelijke afwijkingen in het bloed worden gevonden, is het onmogelijk te voorspellen in welke richting de afwijkingen in het bloed zich zullen ontwikkelen.

Geval II

Vrouw van 59 jaar. Patiente heeft twee maanden klachten over een prikkelend gevoel in de handen. De prikkelingen zijn opgetreden aan de vingertoppen en zijn geleidelijk opgestegen tot halverwege de onderarmen. Ook aan de tenen zijn hinderlijke prikkelingen aanwezig, doch minder intensief dan aan de vingers. De kracht in de handen is afgenomen. Bovendien is zij niet meer in staat met de handen voorwerpen op de juiste wijze te voelen. Als gevolg daarvan kan zij niet meer breien, geen knopen meer dicht maken en zichzelf de haren niet meer uitkammen. Af en toe heeft zij een scheurende pijn in de armen. Ook de kuiten zijn een weinig pijnlijk. Zij is niet spoedig vermoeid bij het lopen, dat ook niet onzeker geworden is. De laatste tijd was zij wel wat spoedig vermoeid, waardoor zij bij inspanning transpireerde. In de laatste weken heeft zij over een pijnlijk gevoel in de punt van de tong geklaagd. De eetlust is matig. Het slikken is ongestoord. Patiente braakt niet, heeft geen last van duizeligheid en geen klachten over mictie en defaecatie. Zij is altijd goed gezond geweest, heeft vier kinderen gehad, waarvan één op jeugdige leeftijd en een ander op oudere leeftijd, aan diphterie is, overleden.

Onderzoek: De huidkleur blijkt vaal bleek te zijn. De punt van de tong is rood. Perlèches aan de mondhoeken.

Gebit: prothese. Keel: geen afwijkingen.

Bloeddruk: 170/90.

Pols: 72, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Aan hart en longen worden geen afwijkingen gevonden.

In het abdomen zijn geen parenchymateuze organen en geen tumoren te palperen.

Bij het neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

Armen: de tonus van de spieren is iets verlaagd. De zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk. De kracht van de armen en handen is vrij normaal. Er is b.z. enige ataxie bij de topneusproef, links meer dan rechts. De armreflexen zijn laag, links iets lager dan rechts.

Buikreflexen: b.z. aanwezig, doch laag.

Benen: de tonus van de spieren is normaal. Geen pijn bij druk op de zenuwstammen. De proef van Lasègue is b.z. negatief. De kracht

van de benen is b.z. normaal. Links wordt een spoortje ataxie bij de kniehakproef gezien. De knie- en Achillespeesreflexen zijn b.z. normaal. De voetzoolreflexen zijn normaal volgens STRÜMPELL. Bij onderzoek van de sensibiliteit worden geen subjectieve stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin gevonden. De vibratiezin in de armen en in het linker been is in lichte mate afgenomen. Diepe gevoel: intact.

Proef van ROMBERG: negatief. Lopen: ongestoord.

Urine: alb.: spoor, gluc.: –, sediment: enkele leucocyten.

Nuchtere bloedsuikerwaarde: 0,071 mg%.

Lumbale punctie: druk 130 mm. Bij de proef van QUECKENSTEDT wordt bij druk op de halsvenen en bij persen een normale stijging van de vloeistofspiegel gevonden. Reactie van NONNE: –. Reactie van PANDY: –. Cellen: 11/3 per mm^3.

Gefractioneerd maagonderzoek: histamine-refractaire achylie.

Bloedbezinking: na één uur 7 mm.

Bloedbeeld: hgb. 75%, erythrocyten 4.030.000, leucocyten 6200, eos. 2,5%, staafk. 0,5%, segm.k. 59%, monoc. 1%, lymphoc. 37%.

In de ontlasting wordt bij herhaling geen occult bloed gevonden.

Samenvatting

Bij een 59-jarige patiente met klachten over paraesthesieën en lichte coördinatiestoornissen in de armen en in het linker been, met vermindering van de vibratiezin, wordt gevonden:
bleke gelaatskleur, pijnlijkheid en roodheid aan de punt van de tong, perlèches, histamine-refractaire achylie en een lichte secundaire anaemie.

Geval III

Een meisje van 23 jaar werd sinds zes weken gehinderd door zeer hinderlijke prikkelingen in de vingertoppen.

Bij intern en neurologisch onderzoek werden geen objectieve afwijkingen gevonden.

Urine: alb.: –, red.: –, sed.: geen afwijkingen.

Nuchtere bloedsuikerwaarde: 0,110 mg%.

Bloedbezinking: na 1 uur 13 mm.

Gefractioneerd maagonderzoek: histamine-refractaire achylie.

Bloedbeeld: hgb. 97%, erythrocyten 4.120.000, kleurindex 1.17; leucocyten 10.700.

Samenvatting

Bij een vrouw van 23 jaar, met paraesthesieën in de toppen van de vingers, werd een histamine-refractaire achylie gevon-

den, terwijl in het bloedbeeld, als enige afwijking, een licht verhoogde kleurindex aanwezig was.

Tussen de anaemie en de neurologische afwijkingen bestaat geen causaal, doch wel een correlatief verband. Wat beide gemeen hebben is de achylia gastrica.

Sinds de onderzoekingen van CASTLE mag worden aangenomen dat voor de normale haemopoese de samenwerking van twee factoren van betekenis is. Door de inwerking van een „extrinsic factor" uit het voedsel en de „intrinsic factor", als ferment van de maag, op elkaar, ontstaat in het maagdarmkanaal een derde factor, de zgn. „p.a.-factor", welke in de lever wordt opgestapeld. Deze p.a.- of leverfactor wordt door het lichaam, al naar de behoefte, gebruikt voor de vorming van rode bloedlichaampjes, waardoor een constant evenwicht tussen aanmaak en afbraak der erythrocyten onderhouden wordt. Hetgeen van de gevormde p.a.-factor niet wordt gebruikt, blijft in de lever in reserve. De bij pernicieuse anaemie gevonden achylia gastrica kan een aanwijzing zijn voor een gestoorde fermentatieve functie van het maagsap, waardoor het, voor de opbouw van het bloed noodzakelijke, haemopoetine niet wordt gevormd. Als gevolg van deze stoornis in de maagfunctie heeft men bij pernicieuse anaemie te maken met een toestand, waarbij de in voldoende hoeveelheid toegevoerde voedingsstoffen niet op de juiste wijze worden verwerkt en de voor de bloedaanmaak noodzakelijke p.a.-factor, door ontbreken van de intrinsic factor, niet wordt gevormd. Men heeft deze toestand de naam van voorwaardelijke deficientie gegeven, een begrip dat allengs in de geneeskunde burgerrecht heeft gekregen en zich heeft uitgebreid. Onder voorwaardelijke deficientie verstaat men dus die toestand, waarbij het in voldoende hoeveelheid toegevoerde voedsel door stoornissen in het maagdarmkanaal niet tot verwerking, resorbtie of opstapeling komt.

Het correlatief verband tussen pernicieuse anaemie en gecombineerde strengziekte en de bij de laatste, ondanks ontbreken van afwijkingen in het bloed, steeds aanwezige achylie, is oorzaak geweest dat men ook voor het ontstaan der neurologische afwijkingen een voorwaardelijke deficientie verantwoor-

delijk heeft gesteld. Men is zelfs zover gegaan dat men naast het haemopoetine het bestaan van een neuropoetine heeft verondersteld, een zgn. „intrinsic factor for the cord". Meer dan een hypothese is dit niet, mogelijk behorend tot het rijk der fantasie. In ieder geval liggen de verhoudingen niet zo eenvoudig. VERJAAL heeft aangetoond dat in zijn gevallen van gecombineerde strengziekte bij hypochrome anaemie en achylia gastrica, de neurologische afwijkingen niet reageerden op toediening van normaal maagsap.

De ontdekking van het folinezuur, dat de anaemie tot genezing brengt, doch de neurologische afwijkingen onbeïnvloed laat, maakt het waarschijnlijk dat dit probleem in de naaste toekomst tot oplossing komt, waarbij dan misschien zal blijken dat het ontbreken van zeer verschillend geaarde stoffen verantwoordelijk is voor het optreden der haematologische en der neurologische verschijnselen.

De opvatting dat de neurologische afwijkingen door een of andere vorm van voorwaardelijke deficientie veroorzaakt worden, heeft veel aantrekkelijks en wordt niet alleen door de aanwezige achylia gastrica waarschijnlijk gemaakt.

MELLANBY en ZIMMERMANN is het gelukt, langs experimentele weg, strengziekten in het ruggemerg bij dieren te verwekken. De door hen waargenomen verschijnselen tijdens het leven en de anatomische afwijkingen in de medulla, zouden in vele opzichten overeen komen met die welke bij de mens worden gevonden, waarbij vooral de demyelinisatie opvallend was. MELLANBY verkreeg dit resultaat door de dieren een dieet arm aan vitamine A te geven, ZIMMERMANN door gebrek aan vitamine B-complex. De afwijkingen traden na enige tijd op, mogelijk als gevolg van het feit dat de dieren eerst hun vitaminereserve in de lever gebruikten.

Niet alleen de dierproeven, doch ook de menselijke pathologie heeft het vermoeden veld doen winnen dat de strengziekten door deficientie worden veroorzaakt. Degeneratie der lange banen wordt waargenomen bij beri-beri, pellagra, spruw en scorbuut, alle typische gebrekziekten. BROUWER zag drie gevallen van strengziekten bij carcinoma ventriculi. GROEN beschrijft een geval bij hardnekkige diarrhoeën door een ileo-

rectaal fistel en twee gevallen na levercirrhose. Dit laatste is ook door Delhaye en Van Bogaert beschreven. Door Lacroix en mij werd een geval van hyperchrome anaemie en gecombineerde strengziekte na maagresectie beschreven.

Ook de therapeutische resultaten bij de behandeling der neurologische afwijkingen met leverinjecties, wijzen in deze richting. Het feit dat leverinjecties in maximale hoeveelheid, lange tijd achtereen gegeven, in staat zijn de neurologische afwijkingen gunstig te beinvloeden, maakt het waarschijnlijk dat in de lever, naast een factor voor de vorming van het bloed, een stof aanwezig is, welke voor de instandhouding van het zenuwstelsel noodzakelijk is. Toch zijn de therapeutische resultaten niet zo overtuigend als bij de bloedziekte. Het is mogelijk dat de, voor de integriteit van het zenuwstelsel noodzakelijke, stoffen in de thans gebruikte praeparaten in onvoldoend sterke concentratie aanwezig zijn.

Of een patient met een totale achylia gastrica, deficientiesymptomen krijgt en zo deze optreden of deze dan van neurologische of haematologische aard zijn, hangt af van factoren die wij tot heden niet kunnen overzien. Doch hoe men zich het mechanisme ook voorstelt, in die gevallen waarbij de voeding voldoende is geweest, moet men aannemen dat in het maagdarmkanaal abnormale voorwaarden aanwezig zijn, welke de vertering, resorbtie en opstapeling van voor het behoud van het zenuwweefsel noodzakelijke bouwstoffen belemmert.

Voor onze studie zijn deze nieuwe inzichten niet zonder betekenis. Indien de neurologische afwijkingen het gevolg zijn van deficientie, is het niet te begrijpen waarom uitsluitend de lange banen in de medulla door dit gebrek worden getroffen. Temeer is dit bevreemdend omdat bij een typische deficientieziekte als beri-beri, het periphere zenuwstelsel in de eerste plaats wordt aangetast. De veronderstelling dat de oorzaak der gecombineerde strengziekte in een gebrek aan noodzakelijke bouwstoffen moet worden gezocht, maakt het zeer waarschijnlijk dat ook het periphere zenuwstelsel hiervan de invloed zal ondervinden.

In het voorgaande werd, niet zonder zelfoverwinning, steeds gesproken van ,,gecombineerde strengziekte''. Toch kan men in de huidige situatie met deze benaming geen genoegen nemen. Doet men dat toch dan dreigt het gevaar dat men door sleur blijft vasthouden aan voorstellingen waarvan de namen de symbolen zijn. Men kan van strengziekte blijven spreken uit practische overwegingen, wanneer men uitgaat van de overtuiging dat het klinische beeld over het algemeen scherp omschreven is, dat de afwijkingen in de strengen sterk domineren en dat in het overwegend gedeelte der gevallen de klinische symptomen uit de histologische veranderingen in de lange banen van het ruggemerg verklaard kunnen worden. Doch ook voor hen, die de beschadiging van het periphere zenuwstelsel, in gevallen van voorwaardelijke deficientie, als een grote uitzondering beschouwen, kan de omschrijving te eng zijn. Onder strengziekten verstaat men immers die ziekten van het zenuwstelsel, waarbij de afwijkingen zich in hoofdzaak bevinden in de strengen van de medulla spinalis (Brouwer). De bescheiden afwijkingen in de grijze stof van het ruggemerg, de waargenomen degeneratieve veranderingen in de medulla oblongata en de haarden in de witte stof der hersenen, in die gevallen welke met psychische stoornissen van depressieve en paranoide aard gepaard gaan, worden daardoor niet omvat.

Uit het historisch overzicht is duidelijk geworden dat twijfel gerechtvaardigd is over het uitsluitend bestaan van parenchymateuze degeneraties in pyramidebanen en achterstrengen, als oorzaak van de sensibele, paretische en atactische verschijnselen. De mogelijkheid moet overwogen worden dat naast de medullaire stoornis een degeneratie der periphere zenuwen, niet als uitzondering, doch als regel bestaat en dat in de beginnende gevallen de polyneuritische verschijnselen kunnen overwegen, mogelijk zelfs uitsluitend bestaan.

De Franse en Belgische auteurs (Mathieu, Van Gehuchten, Ramond) zijn gewoon deze ziektebeelden onder het ,,syndrôme neuro-anémique'' samen te vatten. Men ontkomt daardoor aan de localisatorische moeilijkheden, doch men stelt het samengaan van bloedziekte en neurologische afwijkingen te veel op de voorgrond en men wekt het vermoeden dat het

neurologische beeld steeds gecombineerd is met afwijkingen in het bloed, of daarvan als een gevolg moeten worden beschouwd.

In het volgende wordt het neurologische ziektebeeld, met voorbijgaan van de opvattingen over de genese, in het middelpunt van de aandacht geplaatst. Daarbij zal niet meer gesproken worden van gecombineerde strengziekte, doch zal uitsluitend het minder scherp omschreven begrip „neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie" worden gebruikt. Getracht zal worden dit ziektebeeld als een klinische eenheid te beschrijven.

In de literatuur komt men vaak de mening tegen dat het syndroom, door het opgebouwd zijn uit tegengestelde neurologische verschijnselen, scherp omschreven criteria mist. Bremer meent dat het neurologische ziektebeeld uiterst variabel en daardoor moeilijk te begrenzen is, omdat markante symptomen, die het beeld van het begin af een bepaalde stempel opdrukken, ontbreken. Ook meent men een typisch verloop te moeten ontkennen en acht Kroll, met betrekking tot de gecombineerde strengziekte, „das Atypische Typisch". Zelfs de leeftijd, waarop de eerste verschijnselen optreden, zou zeer sterk wisselen. Bramwell, Young, Ungley en Suzman zijn de mening toegedaan dat de ziekte beneden 30 jaar niet voorkomt. Ons jongste geval was echter 24 jaar oud, waarbij zich het beeld in alle volledigheid had ontwikkeld.

Geval IV

Reg. No 13814. Een 24-jarige man heeft drie jaar geleden last gekregen van spoedige vermoeidheid in de benen bij het werken en hinderlijke prikkelingen in handen en voeten. Ook was hij bij de arbeid af en toe benauwd op de borst en bij het bukken kreeg hij last van sterretjes voor de ogen. Hij heeft toen zijn huisarts bezocht, die het gebruik van lever en zure druppels voorschreef. Na het gebruik daarvan herstelde patient snel. Hij heeft echter het gebruik van lever niet geregeld voortgezet, met het gevolg dat een jaar later weer dezelfde lasten aanwezig waren. Na zes weken bedrust en gebruik van grote hoeveelheden lever, kon patient weer aan het werk gaan. Een jaar geleden werd zijn toestand weer minder goed, hij is toen drie weken thuis geweest, gebruikte intensief lever en verbeterde opnieuw. Sinds drie maanden is hij thuisgebleven wegens vermoeidheid in de benen

en onzekerheid bij het lopen. Bovendien werd hij voortdurend gehinderd door prikkelingen in handen en voeten. Hij had vaak last van een gevoelig mondslijmvlies met pijnlijkheid van de tong. Hij heeft geen last van hoofdpijn, is niet duizelig geweest. De mictie is ongestoord, vaak heeft hij diarrhoe. Hij heeft geen maagklachten, geen last van het zuur. De laatste jaren is hij vermagerd, doch na het gebruik van lever nam het gewicht weer toe. De eetlust is over het algemeen behoorlijk.

Persoonlijke voorgeschiedenis: mazelen en longontsteking doorgemaakt, overigens nooit ziek geweest. Voor de opname heeft hij vier maanden achtereen lever per os gebruikt.

Onderzoek: stevig gebouwde man van krachtig postuur met een gezonde gelaatskleur. Het valt op dat de onderbenen zeer dun zijn, terwijl het been- en spierstelsel overigens goed ontwikkeld is.

Gebit: volledig intact, geen caries, geen pyorrhoe.

Tong: enige gladheid aan de randen.

Pols: 72, geen bijzondere kwaliteiten.

Bloeddruk: 125/75.

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Hersenzenuwen: geen bijzonderheden.

Armen: de tonus van de spieren is normaal. De zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk, geen atrophieën. De kracht van de armen is b.z. behoorlijk. De armreflexen zijn opvallend laag. Bij de topneusproef wordt geen ataxie waargenomen. Sensibiliteit: vibratiezin aan de handen iets afgenomen, overigens is de sensibiliteit volkomen ongestoord.

De buik- en cremasterreflexen zijn b.z. levendig en gelijk.

Benen: tonus geen bijzonderheden. Geen atrophieën, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Proef van Lasègue: b.z. negatief. De kracht van de benen is rechts iets minder dan links. Kniepeesreflexen: b.z. gelijk, doch zeer laag. Achillespeesreflexen: b.z. gelijk, bijna opgeheven. Voetzoolreflex: geen fraaie reflex, vlg. Strümpell. Bij de kniehakproef wordt b.z. een geringe ataxie waargenomen. Sensibiliteit: de tastzin is aan de toppen van de tenen opgeheven. Pijn- en temperatuurzin: intact. Diepe gevoel: aan de benen licht gestoord. Vibratiezin: aan de benen duidelijk gestoord. Geen stoornissen in topognose en discriminatiezin.

Lumbale punctie: druk 150 mm. Proef van Queckenstedt: normaal. Reactie van Nonne: –. Reactie van Pandy: –. Reductie: +. Cellen: 3/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00000.00000.

Luesreacties in bloed en liquor: negatief.

Bloedbeeld: hgb. 110 %, erythrocyten 4.400.000, kleurindex 1.25; leucocyten 9400, eos. 2 %, segm.k. 49 %, lymphoc. 48 %, monoc. 1 %.

Gefractioneerd maagonderzoek:

	vrij zuur	totaal zuur
Nuchter	0	8
Na 300 cc alcohol 5 %	0	16
	0	18
	0	21
	0	22
	0	16
	0	10
	0	10
	0	10
	0	10
	0	8

Samenvatting

Een 24-jarige man, die reeds drie jaar onregelmatig lever heeft gebruikt, klaagt over vermoeidheid, pijn in de tong, paraesthesieën in handen en voeten. Gevonden wordt een verhoogde kleurindex, achylia gastrica, lichte stoornissen in motoriek en coördinatie aan de benen, met verlaagde peesreflexen en objectieve stoornissen in tastzin, vibratiezin en diepe gevoel.

Goldhamer c.s. heeft de leeftijdsgrenzen, waarbinnen het ziektebeeld kan voorkomen, gesteld op 20–80 jaar. Mathieu legt de optimale frequentie van voorkomen tussen 40–50 jaar, terwijl Henneberg het grootste aantal gevallen op omstreeks 40 jaar waarnam en Rothmann op omstreeks 45 jaar. In ieder geval heeft men tussen 40-60 jaar met enige stijging in de frequentie van voorkomen rekening te houden. Er bestaat geen voorkeur voor een der beide geslachten, hoewel de ziekte bij mannen iets vaker wordt aangetroffen dan bij vrouwen (De Busscher), hetgeen ook in ons materiaal tot uiting komt,38 mannen, 33 vrouwen.

Het begin is gewoonlijk sluipend. De patienten klagen reeds geruime tijd over spoedige vermoeidheid, gevolgd door lichamelijke en geestelijke vermoeidheid bij de geringste inspanning, zwakte en pijnlijkheid in bovenste, onderste of alle ledematen, prikkelingen in de toppen van de vingers en van de tenen. Toch kunnen de klachten in enkele gevallen plotseling optreden. In 5 van onze 71 gevallen was het plotseling begin der subjectieve lasten zeer opvallend, waarbij in één dag, soms na een aanval van bewusteloosheid, in aansluiting aan influenza of pneumonie,

een zware lichamelijke inspanning, of een heftige emotie, klachten over paraesthesieën en onzekerheid bij het lopen optraden. Deze patienten hadden, zelfs bij nauwkeurig navragen, te voren nooit enige last ondervonden. Ook Ungley en Suzman benadrukken het plotselinge begin, vaak in aansluiting aan influenza, terwijl Smithburn en Zerfas beschrijven dat de paraesthesieën jaren, doch ook enkele dagen, aan het optreden van ernstiger klachten en verschijnselen kunnen voorafgaan. Eén onzer patienten (geval XII, reg. no 13501) klaagde reeds zes jaar, vóór het manifest worden der ziekte, over slechte eetlust en voortdurende vermoeidheid. De eerste klachten over vermoeidheid worden vaak voor neurasthenie gehouden (Warburg en Jörgensen). Grewel heeft kortgeleden met nadruk gewezen op het feit dat reeds jaren voordat de ziekte duidelijk tot uiting komt, klachten kunnen bestaan. Het is vaak een neurasthenisch aandoende klachtenreeks: spoedige vermoeidheid, bemoeilijkte geestelijke inspanning, lusteloosheid, slapheid, gedrukte stemming, verminderde vitaliteit. De gedachten dienen dan uit te gaan naar het syndroom van de prae-perniciosa, wat een nauwkeurig bloedonderzoek, vooral ook met de curve van Price-Jones, alsmede een onderzoek van het maagsap noodzakelijk maakt. Deze patienten zijn vaak vroeg grijs en lijken ouder dan zij in werkelijkheid zijn (Groen).

Grinker en Ballmann vermelden dat in de jaren voorafgaande aan het duidelijk worden van het neurologische ziektebeeld, de klachten over vermoeidheid en paraesthesieën in de distale einden der ledematen gedurende de wintermaanden toenemen, om in het voorjaar geleidelijk af te nemen en in de zomer soms geheel te verdwijnen. Een tweetal patienten, reg. no 10960 en no 10982, bemerkten in de wintermaanden een duidelijke toename van hun lasten, terwijl in voorjaar en zomer een geleidelijke verbetering optrad.

De boven terloops genoemde aanvallen van plotselinge bewusteloosheid, na overmatige inspanning of emotie, zijn reeds beschreven door De Jong, Salus en Goldkuhl. Dat dergelijke aanvallen van bewusteloosheid in het begin van de ziekte ook zonder het bestaan van duidelijke afwijkingen in het bloed kunnen optreden, bewijst het volgende geval:

Geval V

Reg. No 12422. Een 67-jarige man, van beroep landarbeider, viel twee jaar geleden, terwijl hij tijdens zijn werkzaamheden over een boom wilde stappen, bewusteloos neer, welke toestand ongeveer twintig minuten bleef bestaan. Daarna is hij lopende thuis gekomen, doch was zeer suf en had een onzekere gang. In aansluiting aan deze aanval heeft hij zeven weken bedrust gehouden, is vervolgens weer aan het werk gegaan, doch kon wegens slapte het arbeiden niet volhouden. Zeer geleidelijk is daarna het lopen moeilijker geworden. Hij was niet alleen spoedig vermoeid, doch het lopen werd zeer onzeker en was tenslotte alleen nog maar mogelijk met steun. Ook de kracht van de handen nam geleidelijk af. Patient werd vaak gehinderd door hoofdpijn, terwijl hij bovendien aanvallen kreeg waarin hij zeer koud werd en enige ogenblikken later zich gloeiend warm gevoelde, zodat hij meende koortsig te zijn. Bij een dergelijke aanval zou hij herhaaldelijk bewusteloos zijn geweest, in ieder geval een ernstige bewustzijnsinzinking hebben doorgemaakt met opvolgende retrograde amnesie, aangezien hij zich de dag na de aanval het bezoek van de huisarts niet meer kon herinneren. In aansluiting aan dergelijke ,,vlagen'' waren de benen voor hun functie steeds minder geschikt en was het lopen nog moeilijker geworden. Tenslotte waren de benen nagenoeg verlamd geworden, terwijl hij bovendien gehinderd werd door schietende pijnen in de benen, welke, beginnend in de tenen, tot aan het midden van de bovenbenen trokken. Daarenboven heeft hij last van prikkelingen in de onderste extremiteiten, terwijl deze in de bovenste extremiteiten niet aanwezig waren.

De voorgeschiedenis van patient leverde, behalve een pleuritis in 1918, geen bijzonderheden op.

Bij onderzoek werd gevonden een normaal gebouwde man met een goed ontwikkeld been- en spierstelsel. Hij ligt passief te bed en maakt een enigszins suffe en slaperige indruk. De panniculus adiposus is matig. De huid is normaal van temperatuur en vochtigheid, geen anaemie, geen icterus, geen oedemen, geen cyanose. De slijmvliezen zijn matig geïnjiceerd. De bloedvaten zijn niet verhard of geslingerd.

Pols: 60, regulair, aequaal, matig gevuld en gespannen, synchroon, symmetrisch.

Bloeddruk: 145/70.

Tong: niet beslagen, smaak intact.

Gebit: veel defecten, caries en pyorrhoe.

Aan hart en longen worden bij percussie en auscultatie geen afwijkingen gevonden.

Abdomen: parenchymateuze organen niet palpabel.

Urine: geen afwijkingen.

Neurologisch onderzoek:

Reuk: b.z. opgeheven.

Visus: O.D. 3/6, O.S. 3/10. Pupillen: geen afwijkingen in vorm, reageren goed op licht en convergentie. Oogbewegingen: intact, geen nystagmus. Fundus oculi: b.z. normaal. Ook de overige hersenzenuwen tonen geen functiestoornissen.

Armen: de kracht in de schouder- en bovenarmspieren is normaal. De kracht in de onderarm- en handspieren is b.z. sterk afgenomen. De tonus der spieren is normaal. Reflexen: radiusreflexen: b.z. levendig. Bicepsreflexen: levendig, rechts iets lager dan links. Tricepsreflexen: levendig, rechts iets lager dan links. Epicondylusreflexen: levendig, rechts iets lager. B.z. enige ataxie bij de topneusproef. Sensibiliteit: geen paraesthesieën, geen pijnen, geen pijn bij druk op de grote zenuwstammen, geen stoornissen in oppervlakte- en diepe sensibiliteit.

De kracht van buik- en lange rugspieren is gering. De buikreflexen zijn b.z. aanwezig, gelijk. De cremasterreflexen zijn b.z. opgeheven.

Benen: de kracht van de spieren van boven- en onderbenen is b.z. zeer gering, rechts iets beter dan links. Bij palpatie wordt een normale tonus der spieren gevonden. Bij passief bewegen der benen wordt enige spasmus waargenomen, links meer dan rechts. Reflexen: Kniepeesreflexen: nauwelijks op te wekken, doch b.z. gelijk. Achillespeesreflexen: b.z. opgeheven. Voetzoolreflexen: b.z. dubieuze reflex van Babinski. Overigens geen pathologische reflexen. Geen knie- en voetcloni. Ataxie: door de zware paresen niet na te gaan. Sensibiliteit: schietende pijnen in beide benen, links meer dan rechts. Paraesthesieën b.z. toenemend naar distaal. Proef van Lasègue b.z. positief. De zenuwstammen aan de benen zijn pijnlijk bij druk. Stoornissen in tast- en pijnzin aan de onderbenen, niet scherp af te grenzen. Temperatuurzin onder de knieën b.z. gestoord. Diepe gevoel bij bewegen van de tenen b.z. duidelijk gestoord. Proef van Romberg, staan en lopen, niet na te gaan.

Lumbale punctie: druk van de liquor 120 mm. Proef van Queckenstedt: normale doorgankelijkheid van het lumbaalkanaal. Aspect van de liquor sanguinolent. Reactie van Nonne: zwak positief. Reactie van Pandy: zwak positief. Reactie van Benedict: zwak positief. Pleocytose: 35/3 per mm^3. Reacties op lues in bloed en liquor: negatief.

Bloedbeeld: hgb. 80%, erythrocyten 4.000.000, leucocyten 4800, bas. 1,5%, eos. 14%, staafk. 1%, segm.k. 60%, lymphocyten 17%, monoc. 6,5%.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur.

Samenvatting

Een 67-jarige man heeft in de laatste twee jaar herhaaldelijk aanvallen van bewusteloosheid gehad. Hij klaagt over vermoeid-

heid, paraesthesieën en pijnen in de benen en een onzekere gang. Bij onderzoek worden aan de armen paresen met verhoogde reflexen en coördinatiestoornissen gevonden. Aan de benen pijn bij druk op de zenuwstammen, dubbelzijdig positieve proef van LASÈGUE, zware paresen, verlaagde peesreflexen en pathologische voetzoolreflexen. Bovendien worden aan de benen stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit en het diepe gevoel waargenomen. Behalve een leucopenie werden in het bloedbeeld geen afwijkingen gevonden. Achylia gastrica.

SALUS beschrijft een 55-jarige patient die, acht jaar na een grote maagresectie wegens ulcus ventriculi, een aanval van bewusteloosheid kreeg welke vijf minuten duurde. In aansluiting aan deze aanval begon patient te klagen over paraesthesieën in de vingertoppen en motorische zwakte in de bovenste ledematen, pijnen in de benen en koude voeten, spoedige vermoeidheid en onzekerheid bij het lopen. De waargenomen neurologische afwijkingen wezen in de richting van een pernicieuse anaemie en SALUS meent: „Auch die tetraplegisch angeordneten Paraesthesieën sprachen für die funikuläre Myelose". Het bloedbeeld bleek echter normaal te zijn, doch bij gefractioneerd onderzoek werd een achylia gastrica gevonden.

Opvallend is dat de klacht over spoedige, soms zelfs extreme vermoeidheid herhaaldelijk wordt geuit. In ons materiaal kwamen wij deze klacht in 37 gevallen tegen. Het vermoeidheidsgevoel kan zich beperken tot de benen en vooral na werkzaamheden of een wandeling zeer hinderlijk worden. Doch vaak wordt de vermoeidheid als een gevoel van uitputting beschreven, zodat voor de patienten de geringste inspanning te veel is en zelfs geestelijke concentratie onmogelijk is geworden. Bij het opnemen van de anamnese en bij het onderzoek, in het bijzonder van de sensibiliteit, kan dit verschijnsel vaak hinderlijke vormen aannemen. Met nadruk moet er op gewezen worden dat dit tekort aan reserve-energie onafhankelijk is van de toestand van het bloed en dus niet als een gevolg van de eventueel bestaande anaemie geduid mag worden.

Geval VI

Reg. No 13332. Een 42-jarige man, van beroep chauffeur, heeft vier jaar voor zijn opname in de Neurologische Kliniek een dubbelzijdige parotitis en een linkszijdige orchitis doorgemaakt. Na drie weken ziek te zijn geweest heeft hij zijn werk hervat, doch hij heeft zich sindsdien nooit volkomen goed gevoeld. Het meeste hinderde hem een geleidelijk toenemende vermoeidheid, de krachten namen meer en meer af en het laatste jaar was hij in het geheel niet meer zonder vermoeidheid. Zelfs het besturen van zijn auto viel hem te zwaar, hij kon het stuur niet meer goed omkrijgen en daar hij meende dat de oorzaak in de stuurinrichting gezocht moest worden, nam hij deze geheel uit elkaar. Bovendien werd hij prikkelbaar, viel om een kleinigheid uit tegen de kinderen.

Sinds een jaar is ook het geheugen achteruitgegaan, de straten in een stad kon hij niet meer onthouden; een krant kon hij niet meer lezen, aangezien hij na een paar regels het begin van het gelezene vergeten was. Hij was niet meer in staat een behoorlijk gesprek te voeren, omdat het onderwerp der discussie hem spoedig was ontgaan.

Twee en een halve maand voor zijn opname moest hij zijn arbeid staken, omdat de vermoeidheid hem te veel hinderde en hij bovendien last kreeg van aanvallen van duizeligheid, waardoor hij zelfs een enkele maal plotseling tegen de grond geslagen was. De laatste weken kon hij door het buitengewoon sterk gevoel van vermoeidheid de voordeur van zijn woning niet meer bereiken en tenslotte lag hij bij voortduring te bed.

Sinds een half jaar werd hij bovendien gehinderd door een doof en prikkelend gevoel in de vingers en in de tenen, het was alsof de vingers en tenen sliepen. De prikkelingen stegen geleidelijk op. Tevens begon hij te klagen over pijn in de benen. De gang werd onzeker, waarom een controlerend geneeskundige patient verweet dronken op het spreekuur te komen. De laatste zes weken heeft hij pijn in de punt van de tong, het was alsof er iets door de tong kroop, waardoor hij vaak zijn tong betastte om te voelen of er iets op zat. De pijnlijkheid van het puntje van de tong kwam in aanvallen, welke gewoonlijk één à twee minuten duurden en zich vele malen daags herhaalden. De laatste maanden was hem opgevallen dat het haar sterk uitviel.

Sinds een half jaar is de eetlust verminderd. Hij heeft echter geen maagpijnen, geen zuurbranden, braakt niet en heeft geen diarrhoeën. De laatste jaren is hij geleidelijk vermagerd.

Bij onderzoek maakt patient een zieke indruk. Hij ligt passief te bed en is apathisch. Het opnemen van de anamnese vermoeit hem zeer. De gelaatskleur is opvallend geel-bleek. Het gelaat heeft een vermoeide uitdrukking met b.z. enige ptosis, terwijl de mondhoeken hangen. De tong is glad, atrophisch, met enige roodheid aan de punt. Het gebit is slecht, veel caries en defecten, bovendien alveolair-pyorrhoe. Behalve

een atrophische linker testikel levert het verdere interne onderzoek geen bijzonderheden op.

Bij neurologisch onderzoek wordt gevonden een geringe onregelmatigheid van de pupillen, met goede reacties op licht en convergentie. De oogbewegingen zijn intact, er is geen nystagmus. De tong wordt iets naar links uitgestoken, er zijn geen tremores of fibrillaire contracties.

Armen: de tonus der spieren is laag. De kracht in armen en handen is aanzienlijk afgenomen, vooral is de kracht der flexoren sterk verminderd.

Reflexen: Radiusreflexen: laag, rechts lager dan links. Bicepsreflexen: b.z. gelijk. Tricepsreflexen: links lager dan rechts. Epicondylusreflexen: b.z. zeer laag. Geen ataxie bij de topneusproef.

Buik- en cremasterreflexen: links iets lager dan rechts.

Benen: de tonus der spieren is opvallend laag, de bovenbenen liggen breed en plat op de onderlaag. De kracht van de beenspieren is aanzienlijk afgenomen en wordt na herhaalde bewegingen zeer gering. De kniepeesreflexen zijn b.z. gelijk, doch laag. De Achillespeesreflexen zijn b.z. laag, links lager dan rechts. Er zijn geen pathologische reflexen. Bij het uitvoeren van de kniehakproef wordt b.z. een duidelijke ataxie geconstateerd. De proef van Romberg is positief. Bij het lopen met gesloten ogen is een duidelijke atactische gang waar te nemen.

Sensibiliteit: pijn bij druk op de grote zenuwstammen aan armen en benen. Drukpijnlijke kuiten. De oppervlakte-sensibiliteit is voor alle kwaliteiten subjectief gestoord van de pols- en enkelgewrichten af, toenemend naar distaal, met objectieve stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin aan vingers en tenen. Het diepe gevoel is ongestoord, doch de vibratiezin is aan de benen afgenomen. Geen stoornissen in topognose en discriminatiezin.

Electrisch onderzoek: normale galvanische en faradische prikkelbaarheid van de spieren. Bij de proef van Jolly wordt geen myasthenische reactie verkregen.

Urine: geen afwijkingen.

Lumbale punctie: druk 140 mm. Proef van Queckenstedt: normaal. Liquor: kristalhelder. Reactie van Nonne: spoor. Reactie van Pandy: spoor. Reductie: positief. Pleocytose: 8/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00122.10000.

De luesreacties in bloed en liquor zijn negatief.

Bloedonderzoek: hgb. 96%, erythrocyten 5.150.000, kleurindex 0,94; leucocyten 7100, bas. 0%, eos. 1%, myel. 0%, jeugdv. 0%, staafk. 7%, segm.k. 50%, lymphoc. 38%, monoc. 4%.

De erythrocyten maken de indruk enigszins vergroot te zijn. Er is een spoor toxische korreling, een spoor anisocytose, een spoor poikilocytose.

De bezinkingssnelheid der erythrocyten: 4 mm per uur. Het ureum-

gehalte van het bloed: 0,39 g per liter. Basaal metabolisme: –9%.

Bloedsuiker: nuchter: 0,111 mg%

Bloedsuiker:	nuchter:	0,111 mg%
	na 50 g glucose:	0,149 mg%
		0,155 mg%
		0,134 mg%
		0,091 mg%
		0,080 mg%

Gefractioneerd maagonderzoek: 0/5, 0/5, 0/11, 0/13, 0/13.

Bilirubinegehalte van het bloedserum: 1,1 eenheden (vlg. HYMANS v. D. BERGH).

Faeces: benzidine: –, geen wormeieren.

Faeces microscopisch: enkele bindweefselvezels, geen verhoogd vetgehalte.

Röntgenfoto's van de maag (Prof. KEYSER): geen afwijkingen. Bij doorlichten worden fraaie contracties van de maag waargenomen, geen vertraagde of abnormaal snelle ontlediging.

Samenvatting

Op grond van de klachten over geleidelijk toenemende vermoeidheid, vermagering, aanvallen van duizeligheid, geheugenvermindering, paraesthesieën en pijnen in de ledematen, tongklachten en gebrek aan eetlust en op grond van de verschijnselen, bleek-gele gelaatskleur, atrophie van het tongslijmvlies, achylia gastrica, pijn bij druk op de zenuwstammen, paresen, verlaagde reflexen, ataxie en sensibiliteitsstoornissen toenemend naar distaal, werd de diagnose gesteld op polyneuritis bij voorwaardelijke deficientie.

De behandeling werd ingesteld met dagelijks 2 cc campolon, drie maal daags één tablet acidol-pepsine sterk, 10 g marmite daags. Drie dagen na het begin van de behandeling verklaart patient dat hij sindsdien geen pijn in de tong heeft gehad. Tien dagen later bemerkt hij een duidelijke vooruitgang, daarin bestaande dat het doffe gevoel in het hoofd verdwijnt, de pijn in de benen afneemt en de kracht toeneemt. Na drie weken is hij in staat een wandeling van 1 km te maken, zonder gehinderd te worden door onzekerheid. De verbetering werd bij voortgezette behandeling steeds duidelijker: de paraesthesieën verdwenen, eveneens de bemoeilijkte concentratie en de geheugenvermindering.

Dit geval is in vele opzichten belangrijk. Ondanks het ont-

breken van duidelijke afwijkingen in het bloed is de hoofdklacht van patient zijn geleidelijk toenemende vermoeidheid, welke hem tenslotte de geringste lichamelijke en geestelijke inspanning onmogelijk maakt.

Beebe en Wintrobe beschrijven een geval van een 45-jarige man, wiens moeder overleden was aan pernicieuse anaemie, die zeven jaar voor het optreden van paraesthesieën in de handen klaagde over extreme vermoeidheid. Op grond van de gevonden neurologische afwijkingen meenden bovengenoemde onderzoekers het bestaan van een pernicieuse anaemie te mogen aannemen. Het bloedbeeld was echter volkomen normaal (hgb. 100%, erythrocyten 5.000.000). Bij het onderzoek van het maagsap werd een achylia gastrica gevonden. Het normale bloedbeeld was aanleiding om de oorspronkelijke diagnose te verwerpen en de mogelijkheid van een multiple sclerose te overwegen. Op den duur werd men echter al te zeer getroffen door de geel-bleke gelaatskleur en de rode, licht atrophische tong. Opnieuw werd een bloedbeeld vervaardigd en de volgende waarden worden vermeld: hgb. 92%, erythrocyten 5.020.000, kleurindex 0,92. In het uitstrijkpraeparaat werd echter een matig aantal macrocyten gezien. De ingestelde rigoreuze behandeling met lever was wel in staat de vermoeidheid en de paraesthesieën in de handen tot verdwijnen te brengen, doch de inmiddels opgetreden spastische paresen met zware ataxie van de benen, toonden geen neiging tot verbetering, hoewel verdere progressie uitbleef.

Beebe en Wintrobe maken naar aanleiding van dit geval de opmerking dat, indien de diagnose eerder was gesteld, deze patient misschien voor de ernstige invaliditeit behoed was geworden.

Onze patient heeft bovendien geklaagd over pijn in de tong. De tongpijnen worden gewoonlijk beschouwd als een typische klacht van lijders aan pernicieuse anaemie. De tonglasten kunnen echter ook optreden zonder dat afwijkingen in het bloed worden gevonden. In ons materiaal van 71 gevallen klaagden 21 patienten over pijn in de tong, waarvan bij 4 geen haematologische veranderingen werden aangetroffen. De klacht beperkt

zich gewoonlijk tot pijn in de punt van de tong, waar een enkele maal enige roodheid of een blaartje wordt waargenomen. In 39 gevallen zijn aan de tong nog andere objectieve veranderingen te zien. De tong is gewoonlijk klein, niet beslagen, soms lakrood, de papillen laag of geheel verdwenen, zodat de tong een volkomen gladde indruk maakt. De smaakfunctie is vaak afgenomen, of geheel ontbrekend, een verschijnsel dat in ons materiaal 15 maal werd gevonden. In 4 gevallen werden bovendien fibrillaire contracties in de tong gezien. Ook REDLICH (geciteerd door CURSCHMANN) heeft een geval van tongatrophie met fibrillaire contracties waargenomen. Dat de tongbezwaren kunnen voorkomen in gevallen waarbij uitsluitend een polyneuritis door voorwaardelijke deficientie wordt gevonden, is in overeenstemming met de opvatting van BIELSCHOWSKY c.s. dat de tongklachten en verschijnselen het gevolg zijn van een degeneratie der zenuwen die de tong innerveren.

De bleek-gele gelaatskleur met de vermoeide uitdrukking was in het bovenbeschreven geval zeer duidelijk. Hoewel de huidkleur niet afwijkend behoeft te zijn en men vaak verrast wordt door een gezond en blozend uiterlijk, ontbreken de vermoeide trekken in het gelaat slechts zelden. WEINBERG spreekt in dit verband van een „Facies Achylica" en hij beroemt er zich op dat het hem gelukt is, afgaande op de gelaatsuitdrukking, de juiste diagnose te stellen. De gelaatsuitdrukking wordt door hem beschreven als vermoeid en mat, terwijl de huid slap en droog is, niettegenstaande de patient overigens nog een jeugdige indruk kan maken. WEINBERG vermeldt dat NAEGELI er op gewezen heeft ook dan aan een pernicieuse anaemie te denken, wanneer bij een rode gelaatskleur en een hoog haemoglobinegehalte de gelaatsuitdrukking gekenmerkt wordt door een zekere matheid. Letterlijk schrijft WEINBERG: „Ich glaube dieser Gesichtsausdruck hat nichts mit der Perniciösen Anämie zu tun, denn wir finden ihn bei fast allen Achylikern, ganz gleich wie der Blutbefund ist." Deze opmerking is voor de gang van het onderzoek van grote betekenis. Een gezonde gelaatskleur is geen argument om een nauwkeurig onderzoek naar de toestand van het bloed en het maagsap achterwege te laten en is geen aanwijzing voor het ontbreken van een voorwaardelijke deficientie.

Bij alle patienten met chronische klachten over snelle vermoeidheid en prikkelingen in vingers en tenen dient een volledig onderzoek van bloed en maagsap routine te worden.

Onze patient klaagt bovendien over aanvallen van duizeligheid. Op het frequent voorkomen van deze klacht bij pernicieuse anaemie, met zich snel ontwikkelende neurologische afwijkingen, werd het eerst door FLEISCHMANN gewezen, die tot de eerste symptomen van het ziektebeeld rekent de paraesthesieën en de aanvallen van duizeligheid. Na hem hebben een groot aantal onderzoekers deze klacht vermeld. (MINNICH, NONNE, TEICHMÜLLER, WOHLWILL, ZADEK, BALLMANN, WOLTMAN, BROUWER, FLAMENT, GOLDKUHL). Wij ontmoetten deze klacht 19 keer en deze bleek onafhankelijk te zijn van de toestand van het bloed.

Geval VII

Reg. No 13813. Man, 45 jaar, van beroep landarbeider.

Patient klaagt reeds meer dan twee jaar over aanvallen van duizeligheid. Drie weken geleden kreeg hij 's morgens bij het opstaan een zeer zware aanval van duizeligheid, welke zo heftig was dat hij ogenblikkelijk weer te bed moest gaan. Bij deze aanval was hij bovendien misselijk, doch hij heeft niet gebraakt. Wel had hij een zwaar gevoel in het hoofd. De plotseling opgetreden duizeligheid bleef de gehele dag bestaan. Sindsdien heeft hij een zwaar en drukkend gevoel in het hoofd, alsof er een band om het hoofd zit. Hij heeft geen last van oorsuizen en is niet doof geworden. Patient klaagt niet over prikkelingen of pijnen in handen en voeten. Het laatste half jaar is hij echter veel sneller vermoeid, terwijl hij tevens wat zwaarmoedig is geworden, waardoor hij over kleinigheden tobt.

Het geheugen is niet afgenomen. De laatste maand heeft patient bemerkt dat hij in donker enigszins onzeker loopt. Hij heeft geen tongklachten, geen maagpijnen. De eetlust is goed. Mictie en defaecatie zijn ongestoord.

Onderzoek: patient is mager. Hij maakt geen zieke indruk. De gelaatsuitdrukking is enigszins vermoeid. Huid en slijmvliezen tonen geen bijzonderheden. Het gebit is slecht, met veel caries en defecten. De tong is niet beslagen en niet atrophisch. Aan hart, longen en buikorganen worden geen bijzonderheden waargenomen.

Pupillen: geringe anisokorie, de rechter pupil is iets groter dan de linker. De pupillen reageren goed op licht en convergentie. De oogbewegingen zijn intact, bij kijken in uiterste standen wordt een instelnystagmus naar beide zijden waargenomen. Het gehoor is b.z. gelijk

en normaal. De tong toont geen fibrillaire contracties. De smaak is op het voorste en achterste gedeelte van de tong intact.

Armen: de kracht van de rechter arm is iets minder dan de linker. De tonus van de armspieren is bij inspectie, palpatie en passief bewegen volkomen normaal. De armreflexen zijn laag, b.z. gelijk. Er is b.z. geringe onzekerheid bij de topneusproef. Geen pijn bij druk op de zenuwstammen.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn aan de bovenste extremiteiten ongestoord. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers ongestoord te zijn. De vibratiezin is aan de handen in lichte mate afgenomen.

De buikreflexen zijn rechts opgeheven, links zeer laag. De cremasterreflexen zijn b.z. gelijk, doch laag.

Benen: er is een parese van beide benen, links meer dan rechts. Er is aan het rechter been enige hypotonie der spieren waar te nemen. Bij passief bewegen wordt in beide benen een duidelijke spasmus geconstateerd. De kniepeesreflexen zijn b.z. verhoogd, met uitbreiding van de reflexogene zône tot halverwege de onderbenen. De Achillespeesreflexen zijn b.z. verhoogd. Er zijn geen knie- en voetcloni. Voetzoolreflexen: b.z. duidelijke pathologische reflexen van BABINSKI, rechts meer uitgesproken dan links. De pathologische reflex van ROSSOLIMO is b.z. aanwezig. Rechts worden bovendien de pathologische reflexen van OPPENHEIM en CHADDOCK waargenomen. Er is b.z. matige ataxie bij de kniehakproef.

Sensibiliteit: geen spontane pijnen en paraesthesieën. De proef van LASÈGUE is b.z. negatief. De rechter kuit is pijnlijk bij druk. De tastzin is aan de voeten licht gestoord, toenemend tot anaesthesie aan de tenen. De pijn- en temperatuurzin zijn aan beide benen intact. De vibratiezin is aan de benen duidelijk gestoord, bij bewegen van de grote tenen wordt b.z. een lichte stoornis in het diepe gevoel waargenomen. Topognose en discriminatiezin: licht gestoord aan de benen, moeilijk te begrenzen. De proef van ROMBERG is sterk positief. Het lopen is spastisch-atactisch, bij sluiten van de ogen neemt de onzekerheid toe. Er worden geen cerebellaire afwijkingen gevonden.

Lumbale punctie: druk 140 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij druk op de halsvenen en bij persen wordt een duidelijke en snelle stijging van de vloeistofspiegel waargenomen. Het lumbaalvocht is kristalhelder. Reactie van NONNE: spoor. Reactie van PANDY: spoor. Reductie: +. Cellen: 9/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00012.00000.

Reacties op lues in bloed en liquor: negatief.

Bloed: hgb. 108 %, erythrocyten 5.270.000, leucocyten 6300. Gemiddelde diameter der erythrocyten: 7,2 φ, bas. 1 %, eos. 2 %, myeloc. 0 %, jeugdv. 1 %, staafk. 8 %, segm.k. 71 %, lymphoc. 11 %, monoc. 6 %.

Urine: alb. –, red. –, uribiline (+). Bilirubinegehalte serum: 0,72 eenheden (indirecte reactie).

Maagsap nuchter: 0/12; na proefontbijt met 300 cc alcohol 5%: 0/20, 0/12, 0/6, 0/7, 0/10, 0/7, 0/6, 0/6, 0/5, 0/6. Pepsine: –. Lebferment: spoor.

Faeces: bij herhaald onderzoek wordt geen occult bloed gevonden, geen spier- of bindweefsel, geen vet, een spoor zetmeel. Geen wormeieren.

Bloedsuiker:	nuchter:	0,100 mg%
	na 50 g glucose:	0,196 mg%
		0,218 mg%
		0,210 mg%
		0,079 mg%
		0,060 mg%

Consult otoloog: aan de oren en labyrinthen worden geen afwijkingen gevonden.

Samenvatting

Bij een patient met klachten over heftige aanvallen van duizeligheid, hoofdpijn, toenemende vermoeidheid en slingerend lopen wordt gevonden een achylia gastrica.

De krachtsvermindering in de benen met de spasmus bij passief bewegen, de verhoging der peesreflexen met uitbreiding der reflexogene zône en de pathologische reflexen, bewijzen het bestaan van een dubbelzijdige pyramidebaan-degeneratie. De lichte stoornissen in de vibratiezin aan de armen met geringe ataxie bij de topneusproef, de duidelijke stoornissen in de vibratiezin en lichte diepe-gevoelstoornissen aan de benen, de stoornissen in topognose en discriminatiezin met de duidelijke ataxie bij de kniehakproef en de positieve proef van Romberg, kunnen verklaard worden door aan te nemen een degeneratie der achterstrengen. Aangezien de tastzin aan de distale einden der onderste extremiteiten gestoord is, moet een degeneratie der periphere zenuwen tevens overwogen worden.

Na één maand behandeling met dagelijks 2 cc campolon intramusculair en drie maal daags 2 tabletten acidol-pepsine sterk, worden geen klachten over duizeligheid meer geuit.

Na een behandeling van 2½ maand blijven niet alleen de klachten over duizeligheid weg, doch is tevens de hoofdpijn verdwenen. De kracht in de benen is toegenomen en de objectieve stoornissen in de tastzin aan de voeten en tenen zijn niet

meer aantoonbaar. De onzekerheid bij het lopen is afgenomen. Overigens is het neurologische beeld gelijk gebleven.

Wij ontmoeten de klacht over duizeligheid in 25 van onze gevallen, waarbij bij 15 patienten een hyperchrome anaemie werd geconstateerd. Bij 6 patienten stond de hinderlijke en hardnekkige duizeligheid zo op de voorgrond, dat het een van de voornaamste redenen was voor het inroepen van medische hulp. Bij 17 patienten stond deze klacht niet op de voorgrond, doch was desniettemin duidelijk aanwezig, terwijl in 2 gevallen over geringe lichtheid in het hoofd werd geklaagd.

Geval VIII

Een poliklinisch onderzochte patiente, oud 54 jaar, klaagde sedert 1½ jaar over duizeligheid en hoofdpijn, welke lasten geleidelijk toenamen. Volgens mededeling van de otoloog werd bij haar b.z. een duidelijke afname van het gehoor gevonden. Bovendien dubbelzijdige tubair-catarrh met ingetrokken trommelvliezen. De labyrinth-reacties bleken normaal te zijn. De hardnekkige klachten over duizeligheid bleken voor iedere otologische behandeling refractair te zijn. Ook was de klacht niet vatbaar voor suggestie. Aangezien patiente de laatste tijd begon te klagen over zuurbranden en hardnekkige obstipatie, werd een volledig intern en neurologisch onderzoek ingesteld.

Bloedbeeld: hgb. 91%, erythrocyten 4.100.000, kleurindex 1,1; leucocyten 4000, bas. 2%, eos. 1%, staafk. 3%, segm.k. 53%, lymphoc. 37%, monoc. 4%.

Bij gefractioneerd maagonderzoek werd een achylia gastrica gevonden. Overigens geen interne afwijkingen.

Bij neurologisch onderzoek werden geen bijzonderheden geconstateerd. De lumbale punctie gaf negatieve uitkomsten.

Op grond van de iets verhoogde kleurindex, de leucopenie en de relatieve lymphocytose bij een patiente met achylia gastrica, werd de mogelijkheid van een voorwaardelijke deficientie overwogen. De ingestelde behandeling met injiceerbare leverpraeparaten deed de duizeligheid en de hoofdpijn zeer snel verdwijnen.

Woltman meent de duizeligheid te mogen terugbrengen op een één- of dubbelzijdige neuritis van de N. vestibularis. Het is aan twijfel onderhevig of deze opvatting juist is. Ook Woltman geeft voor zijn mening geen verdere argumenten. En in de

gevallen waarbij de vestibulair-reacties werden onderzocht, konden geen afwijkingen gevonden worden. Het is echter van groot belang dat men bij hardnekkige klachten over duizeligheid, waarvoor geen andere oorzaak gevonden wordt, aan de mogelijkheid van een zich ontwikkelende voorwaardelijke deficientie denkt.

Woltman heeft er op gewezen dat naast de duizeligheid ook klachten over brommen, gonzen en suizen in de oren en zelfs doofheid, op een aandoening van de achtste hersenzenuw kunnen wijzen. Lenhartz beschrijft een geval van pernicieuse anaemie waarbij in korte tijd een ernstige doofheid optrad, welke doofheid onder voortgezette behandeling met lever geleidelijk met de anaemie verbeterde en tenslotte geheel verdween. „Ein solcher Befund musz doch als eine durch die perniziöse Anämie bedingte Schädigung des nervösen Gehörapparates angesprochen werden.'' Lottich vermeldt de ziektegeschiedenis van een 70-jarige man, lijdende aan pernicieuse anaemie, met klachten over een doof en prikkelend gevoel in armen en benen en spoedige vermoeidheid bij het lopen, bovendien ernstige afname van het gehoor. Na zes weken intensieve behandeling met lever waren de gevoelens van doofheid in handen en voeten aanzienlijk afgenomen, terwijl het gehoor veel verbeterd was.

Geval IX

Een onzer vrouwelijke patienten, Reg. No 13792, oud 49 jaar, klaagde reeds geruime tijd over spoedige vermoeidheid, welke tenslotte zo zeer toenam dat zij na een kort gesprek reeds een afgemat gevoel kreeg. Twee maanden voor de opname, direct in aansluiting aan een verhuizing, waarbij zij zware arbeid had verricht, begon zij te klagen over prikkelingen en machteloosheid in de handen, later ook in de benen. Het allermeeste werd zij echter geplaagd door een zeer hinderlijke duizeligheid, welke nagenoeg voortdurend aanwezig was en waardoor patiente reeds verscheidene maanden niet meer alleen kon lopen. Nadat zij reeds geruime tijd tevoren geklaagd had over oorsuizen, is zij drie weken voor de opname in een vrij snel tempo doof geworden. Reeds tien jaar klaagde zij over een jeukend gevoel in de punt van de tong, welke bezwaren een jaar geleden overgingen in pijnen in het puntje van de tong, waardoor het eten bemoeilijkt werd.

Bij onderzoek maakt zij een zieke indruk, zij reageert langzaam en

is opvallend suf, waardoor zij tijdens het onderzoek herhaaldelijk in slaap valt. De huid is stro-geel en de slijmvliezen zijn slecht geïnjiceerd. Aan de benen wordt enig praetibiaal oedeem waargenomen. De tong is rood, glad en atrophisch, een typische glossitis van HUNTER. De smaakfunctie is op het voorste en achterste gedeelte van de tong volkomen gestoord. Het gehoor is duidelijk afgenomen: links wordt het horlogetikken in het geheel niet gehoord, rechts op 10 cm afstand.

De armen zijn paretisch, met zeer geringe ataxie bij de topneusproef. De tonus van de armspieren is laag, de peesreflexen aan de armen zeer laag, links lager dan rechts. De buikreflexen zijn opgeheven. De tonus van de beenspieren is laag. Bij passief bewegen van de benen wordt geen spasmus waargenomen. De kracht van beide benen is sterk afgenomen. B.z. bestaat duidelijke ataxie bij de kniehakproef. De kniepeesreflexen zijn b.z. laag, links lager dan rechts. De Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. De voetzoolreflexen zijn normaal. Door de ernstige toestand van patiente is het niet mogelijk het staan en het lopen te controleren.

Sensibiliteit: de spieren zijn zeer pijnlijk bij druk, waardoor het niet mogelijk is een juiste indruk van de pijnlijkheid der zenuwstammen te verkrijgen. Anaesthesie aan de vingers en tenen, hypaesthesie aan de handpalmen, onderbenen en voeten. Hypalgesie aan de handen, op de buik en aan de benen. De temperatuurzin vertoont geen afwijkingen. Aan de handen worden lichte stoornissen in vibratiezin en diepe gevoel waargenomen. De vibratiezin is aan de benen sterk gestoord. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de tenen duidelijk afgenomen te zijn.

Bloedbeeld: hgb. 73 %, erythrocyten 2.010.000, kleurindex 1,81; gemiddelde diameter der erythrocyten: 8,8 φ. Polychromasie, anisocytose, poikilocytose, normoblasten. Leucocyten 4900, bas. 1 %, eos. 1 %, segm.k. 49 %, lymphoc. 45 %, monoc. 4 %.

Gefractioneerd maagonderzoek: 0/4, 0/8, 0/14, 0/14, 0/16, 0/12, 0/12, 0/16, 0/12.

Pepsine: –. Lebferment: –.

Samenvatting

In dit typische geval van pernicieuse anaemie waren de geuite klachten en de waargenomen verschijnselen kenmerkend voor het bestaan van een aandoening der periphere zenuwen. Bovendien was een glossopathie aanwezig en werden klachten over hinderlijke duizeligheid en zich snel ontwikkelende doofheid naar voren gebracht.

Het was ons helaas niet mogelijk bij deze patiente een oordeel te vormen over de resultaten van de levertherapie, aangezien zij

enkele dagen na de opname onder verschijnselen van toenemende hartinsufficientie succombeerde.

Over het wezen van deze, bij voorwaardelijke deficientie optredende doofheid, kan men, evenmin als bij de duizeligheid, niets met zekerheid zeggen. Wordt de doofheid veroorzaakt door een beschadiging van het gehoor-apparaat, of hebben wij met een neuritis van de achtste hersenzenuw te maken? Voor de beantwoording van deze vraag is het noodzakelijk dat een nauwkeurig pathologisch-anatomisch onderzoek wordt ingesteld en dit heeft tot heden niet plaats gevonden. Wel dient vermeld te worden dat door Brouwer en Blauwkuip degeneratiehaardjes in het intreegebied van de N. cochlearis zijn waargenomen.

In de literatuur wordt herhaaldelijk melding gemaakt van waargenomen stoornissen in de functies der overige hersenzenuwen. Simons, Zador en Bielschowsky namen reukstoornissen waar, welke in een remissie der pernicieuse anaemie verdwenen, hetgeen ook door Woltman werd geconstateerd, die tevens het opgeheven zijn der smaakfunctie vermeldt. Brouwer nam bij 64 patienten met strengziekten 11 reukstoornissen waar. Rundles meent de door hem waargenomen reukstoornissen te mogen terugbrengen op een degeneratie van de Nn. olfactorii, terwijl na enkele maanden behandeling met lever deze geheel verdwenen. Young, die tot de voornaamste klachten van lijders aan pernicieuse anaemie rekent cephalea, vertigo, syncope, neuralgische pijnen en bovendien nystagmoide bewegingen der ogen beschrijft, nam tweemaal een opticus atrophie waar. Een opticus atrophie werd eveneens gezien door Russell, Batten en Collier; Bramwell; Putnam en Taylor; Henneberg; Ungley en Suzman. Brouwer vermeldt dat de reacties der pupillen op licht vertraagd kunnen zijn, terwijl een neuritis optica een enkele maal wordt gezien. Russell, Batten en Collier waren de eersten die stoornissen in de functies der hersenzenuwen beschreven en door hen wordt tweemaal een facialis-paralyse vermeld. Ook waren zij de eersten die het voorkomen van herpes in het door de N. trigeminus verzorgde huidgebied constateerden. Simons, Zador en Bielschowsky beschrijven een patient met pernicieuse anaemie en een ernstige

gecombineerde strengziekte, waarbij tevens herpes in het gebied van de eerste tak van de N. trigeminus met totale cornea-anaesthesie voorkwam, welke afwijking door hen op degeneratieve veranderingen in het ganglion Gasseri werd teruggebracht. Ook YOUNG vermeldt het voorkomen van herpes en acht pijn bij druk op één of meerdere punten van Valleix een frequent verschijnsel. In ons materiaal werd in zes gevallen pijn bij druk op de punten van Valleix, één of dubbelzijdig, waargenomen. Eén van WOLTMAN's patienten klaagde over een zeer hinderlijk gevoel van koude in de tanden. COENEN beschrijft een geval van pernicieuse anaemie met chronische polyneuritis van hersenzenuwen, armen en benen. De spieren waren licht atrophisch met geringe verschijnselen van electrische ontaarding. N. facialis, N. recurrens en N. glossopharyngeus waren aan één kant paretisch.

Subjectieve en objectieve stoornissen van de oppervlakte-sensibiliteit

De klacht over paraesthesieën aan de distale einden der extremiteiten wordt bij nagenoeg alle patienten met neurologische stoornissen bij voorwaardelijke deficientie aangetroffen. NONNE is overtuigd dat de ziekte begint met klachten over paraesthesieën, eerst daarna ontwikkelt zich de motorische zwakte. SMITHBURN en ZERFAS geven een percentage van 95,6%, WOLTMAN van 80% en BREMER meent dat de paraesthesieën, als vroeg-symptoom, in geen enkel geval, waarbij zich neurologische afwijkingen ontwikkelen, ontbreken. Wij ontmoetten deze klacht bij 69 van 71 patienten. De paraesthesieën kunnen plotseling optreden, zoals bij een onzer patienten, die op een avond een hinderlijk prikkelend gevoel in de linker voet kreeg, enige dagen later dezelfde sensatie in de rechter voet. Een jaar later trad hetzelfde gevoel plotseling in de vingers op. In aansluiting aan een aanval van bewusteloosheid kunnen de paraesthesieën acuut optreden, waarvan H. DE JONG een voorbeeld geeft.

Wanneer wij de aard van deze paraesthesieën nader willen beschrijven, kan vermeld worden dat geklaagd wordt over doofheid en prikkelingen in de toppen van de vingers en van de

tenen, bij voortgeschreden gevallen aan de bovenste extremiteiten opstijgend tot aan de polsen en ellebogen, aan de benen tot aan de enkels, knieën, een enkele maal tot in de liezen en in zeer zware gevallen zelfs overgaande op de romp. Een beginnend geval werd waargenomen, waarbij deze paraesthesieën over het gehele lichaam voorkwamen, zeer hinderlijk waren en voor de patient aanleiding waren tot heftige onrust en schreeuwaanvallen, om zijn misnoegen over deze kwellende kriebelingen te uiten (geval XIV, reg. no 13868). De patienten hebben het gevoel van op vilt te lopen. Het is hen alsof de toppen van de vingers en tenen bevroren zijn, alsof kleine diertjes over handen en voeten kruipen, alsof de benen slapen. Vooral de paraesthesieën in de handen zijn uitermate hinderlijk bij de dagelijkse werkzaamheden. Het is alsof de nagels van de vingers af staan en een onzer patienten had zo'n last van zijn „bevroren" vingertoppen, dat hij 's avonds met zijn vingers op de tafel trommelde, „om het bloed er weer in te krijgen". Een andere patient had eveneens doof gevoel in de vingertoppen en bemerkte dat bij stoten gemakkelijk ulceraties optraden, welke moeilijk te genezen waren. Eén van WOLTMAN's patienten meende dat haar vingertoppen voortdurend bedekt waren met glasscherven. In de paranoide psychosen, welke bij pernicieuse anaemie een enkele maal worden waargenomen, kunnen de paraesthesieën in de waan verwerkt worden.

Naast deze gevoelens van doofheid en slapen van de distale einden der extremiteiten, ontmoet men vaak de klacht over hinderlijke koude. Een patient droeg geregeld vier of vijf onderbroeken en nog waren de benen steeds koud (reg. no 12534). Het herhaaldelijk voorkomen van deze klacht werd ook geconstateerd door PUTNAM en TAYLOR; LAUTERBACH en WOLTMAN. De laatste vermeldt het voorkomen van een hinderlijk gevoel van koude in tanden en kiezen. MATHIEU beschrijft dat het de patienten voorkomt „comme si un courant d'air soufflait sur eux". UNGLEY en SUZMAN hebben opgemerkt dat de patienten voorwerpen, die met hun extremiteiten in aanraking kwamen, als koud aanvoelden. In een van mijn gevallen klaagde de patient erover dat het hem steeds was alsof hij in natte kleren liep.

Naast koude kan een gevoel van ondragelijke hitte voor-

komen, eveneens soms plotseling optredend. Een man van 64 jaar kreeg tijdens zijn werkzaamheden op het land een gevoel van hitte in beide voeten, hij dacht dat het hooi in zijn klompen in brand stond. De klacht over ,,burning feet'' doet denken aan het neuralgisch-paraesthetisch complex, door Dumoulin als meest voorkomend neurologisch deficientieverschijnsel bij krijgsgevangenen in Siam beschreven.

Het is van belang op te merken dat de paraesthesieën zich het eerst, en voorlopig uitsluitend, aan de handen kunnen voordoen, een feit waarop Russell, Batten en Collier reeds hebben gewezen. Men krijgt de indruk dat dit bij vrouwen vaker voorkomt dan bij mannen.

Geval X

Een 55-jarige vrouw, van beroep wijkverpleegster, wier zuster overleden was aan pernicieuse anaemie, klaagde sinds een maand over een prikkelend gevoel in de vingertoppen. Deze lasten namen geleidelijk toe, stegen langzaam op, zodat tenslotte beide handen doof werden. Het was haar alsof de handen onder stroom stonden, alsof het haar eigen handen niet meer waren. Wringen en andere krachtsinspanningen met de handen waren haar onmogelijk geworden, ook het schrijven was bemoeilijkt, doordat de pen voortdurend uit de handen gleed. De onzekerheid in de handen was oorzaak dat zij de voorwerpen, die zij vasthield, met de ogen moest vasthouden, aangezien zij anders vergat deze voorwerpen in haar greep te houden. Pols-voelen was haar niet meer mogelijk, evenmin het vastmaken van knopen. Een half jaar geleden heeft zij een pijnlijk gevoel in de punt van de tong gehad. De laatste week kreeg zij bovendien een doof gevoel in de tenen en was zij bij het lopen spoedig vermoeid.

Bij onderzoek maakte patiente een opvallend welvarende indruk. Er werd gevonden een lichte parese van armen en handen, lichte ataxie bij de topneusproef, een astereognose in beide handen, zonder diepe-gevoelstoornissen. De peesreflexen aan de armen waren normaal. Aan de benen werden geen motorische stoornissen waargenomen. De kniepeesreflexen waren b.z. normaal, de Achillespeesreflexen b.z. opgeheven. Er was een spoortje ataxie bij de kniehakproef, terwijl lichte diepe-gevoelstoornissen bij bewegen van de grote tenen werden gevonden. Tast-, pijn-, temperatuurzin, topognose en discriminatiezin waren intact. De proef van Romberg was zwak positief en het lopen in lichte mate onzeker. Terwijl in het maagsap een histamine-refractaire achylie werd gevonden, toonde het bloedbeeld oorspronkelijk geen afwijkingen. Een half jaar later werd gevonden:

hgb. 99 %, erythrocyten 3.810.000, kleurindex 1,17; gemiddelde diameter der erythrocyten 7,9 φ.

MATHIEU heeft het voorkomen van schrijfstoornissen bij meerdere gevallen in het begin van de ziekte waargenomen. De sensibele prikkelingsverschijnselen nemen toe bij koude, bij oververmoeidheid, tijdens menstruatie en graviditeit en na de diarrhoeën, welke bij voorwaardelijke deficientie herhaaldelijk voorkomen.

Komen de paraesthesieën in nagenoeg alle gevallen voor, minder frequent, doch eveneens vaak geuit, worden de klachten over pijnen in de extremiteiten. In de anamnese van deze patienten wordt, vóór het manifest worden der ziekte, vermeld het optreden van recidiverende neuralgieën van de plexus brachialis of van ischias. Tijdens de ontwikkeling van het neurologisch syndroom wordt geklaagd over heftige kuitkrampen, scheurende pijn in de armen, pijnlijke vermoeidheid in de onderste extremiteiten, welke pijnen, indien geregeld aanwezig, de slaap kunnen storen. Druk op botten en spieren wordt als pijnlijk ervaren, doch bovendien vindt men vaak pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen, supra-claviculair en in de sulcus bicipitalis, pijnlijkheid bij druk op de N. ischiadicus, één- of dubbelzijdig positieve proef van LASÈGUE. Een geval met hevige pijnen in de kuiten, gepaard gaande met krampen, wordt in de Nederlandse literatuur beschreven door COENEN. Bij deze patient werd niet alleen pijnlijkheid bij druk op de kuiten gevonden, doch tevens was het symptoom van LASÈGUE dubbelzijdig positief. Ook MATHIEU, DÉJERINE en JUMENTIÉ vermelden de spontane pijnen en de drukpijnlijkheid der zenuwstammen, en ILLING merkt op: „mitunter bestehen anfangs Nervendruckschmerzhaftigkeit und andere polyneuritische Zeichen". In ons materiaal werd in 35 gevallen van de 71 pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen waargenomen. In 12 gevallen was het symptoom van LASÈGUE dubbel positief, in 3 gevallen eenzijdig positief.

Geval XI

Reg. No 13927. Een vrouw van 37 jaar wordt naar de Neurologische Polikliniek gezonden met het volgende schrijven van de huisarts:

„. . . . . , een patient van mij, een van de oudste in Nederland behandelde gevallen van pernicieuse anaemie met lever, heeft enige weken geleden een broncho-pneumonie doorgemaakt en kon daarna niet meer aan het lopen komen. Ik dacht eerst dat het kwam door de slapte en raadde haar aan wat geduld te hebben en het daarna nog eens te proberen. Toen ik haar gisteren echter zag lopen, bleek zij zeer atactisch te zijn, ook haar reflexen waren, dunkt mij, afwezig."

Anamnese: Na een longontsteking, waarmee patiente twee maanden te bed had gelegen, was zij stijf in armen en benen. Bovendien liep zij slingerend, kon zonder stok of andere steun niet meer vooruit komen en was af en toe door de onzekerheid gevallen. Met de handen kon zij niet veel meer vasthouden, lepel en vork vielen haar uit de handen. Het handwerken was haar onmogelijk geworden, doordat het gevoel uit de vingers verdwenen was. De benen waren buitengewoon pijnlijk, vooral het rechter been. De pijn was voortdurend aanwezig, doch in aanvallen erger. Ook had zij een prikkelend en stekend gevoel in de vingers, in de tenen en in de hakken, „dat soms zo hevig was dat zij het niet kon uithouden". Het was alsof in haar dijen kluiten zaten, die pijnlijk waren. Bovendien had zij een zwaar gevoel in de benen. Overigens voelde patiente zich goed, alleen was zij wat snel vermoeid.

Op 23-jarige leeftijd, in aansluiting aan een bevalling, kreeg zij een pijnlijk en branderig gevoel in de tong, waarop zij eerst weinig acht sloeg. Drie jaar lang is de tong pijnlijk geweest. In die tijd kreeg zij bovendien last van toenemende vermoeidheid, hoofdpijn, oorsuizen en duizeligheid. Zij kreeg een bleek-gele gelaatskleur. Toen zij eindelijk haar huisarts opzocht, was haar toestand reeds zo slecht dat spoedopname in het Academisch Ziekenhuis noodzakelijk was. Zij kreeg aldaar bloedtransfusies, waarna haar krachten snel toenamen. Zij moest sindsdien $1\frac{1}{2}$ pond lever per week gebruiken en heeft dit tien jaar lang volgehouden, waarbij zij zich altijd goed heeft gevoeld. Zolang zij lever gebruikte had zij geen pijn in de tong. Pas na de longontsteking zijn de prikkelingen en pijnen opgetreden. Patiente werd eerst in de afdeling voor Interne Geneeskunde opgenomen; door de pijnen was zij echter zo onrustig dat overplaatsing naar de Neurologische Afdeling noodzakelijk bleek.

Onderzoek: patiente maakt een zieke indruk, ligt passief te bed. Bij de geringste inspanning is zij vermoeid en treedt dyspnoe op. De huidkleur is vaal-bleek. Er is oedeem om het sacrum en aan de benen.

De slijmvliezen zijn normaal geïnjiceerd. De voedingstoestand is goed. Gebit: caries, defecten en pyorrhoe. Tong: glad, rood, geringe tremulaties. Smaak: ongestoord.

Pols: 90 per minuut, overigens geen bijzonderheden.

Bloeddruk: 90/60.

Aan de inwendige organen worden geen afwijkingen gevonden, lever en milt zijn niet palpabel.

Neurologisch onderzoek:

Bewustzijn: helder.

Visus: O.D.S. 5/6. Gezichtsvelden grof bepaald: intact. Pupillen: geringe anisokorie, links groter dan rechts, reacties op licht en convergentie normaal. Oogbewegingen: intact, geen nystagmus. Aan de overige hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden. Spraak: monotoon, zacht.

Armen: geen atrophie, geen hypotonie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Kracht: b.z. matig, gelijk. Armreflexen: hoog, links hoger dan rechts. Reflex van Mayer: b.z. positief. B.z. lichte ataxie bij de topneusproef, rechts meer dan links.

Sensibiliteit: tastzin: subjectief gestoord aan de vingers. Tast-, pijn- en temperatuurzin: objectief gestoord aan de toppen van de vingers. Vibratiezin: aan armen en handen in geringe mate gestoord. Diepe gevoel: zeer duidelijk gestoord, het bewegen van de vingers wordt alleen bij grove excursies waargenomen. Stereognose: zeer zwaar gestoord aan beide handen, is niet in staat een voorwerp, dat haar in de handen gegeven wordt, met gesloten ogen te herkennen.

Romp: kracht in buik en lange rugspieren: normaal. Buikreflexen: b.z. aanwezig, links iets hoger dan rechts.

Benen: de onderbenen zijn opvallend dun. De spieren van onder- en bovenbenen blijken bij palpatie en passief bewegen hypotoon te zijn. De kracht in de benen is zeer sterk afgenomen, vooral van de extensoren en de dorsaalflectoren van de voeten. Kniepeesreflexen: b.z. opgeheven. Achillespeesreflexen: b.z. opgeheven. Geen pathologische reflexen. De botten zijn zeer pijnlijk bij druk, vooral het sternum en de beide tibiae. De spiermassa's zijn diffuus pijnlijk bij knijpen en bij diep drukken. Proef van Lasègue: b.z. negatief. Geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Het staan is zonder de hulp van twee personen niet mogelijk. Het lopen is paretisch-atactisch. B.z. genua recurvata. De proef van Romberg is niet uitvoerbaar.

Sensibiliteit: De tastzin is subjectief gestoord vanaf de knieën, met objectieve stoornissen aan de tenen. Pijn- en temperatuurzin: subjectief gestoord aan de voeten. Discriminatiezin en topognose aan onderbenen en voeten licht gestoord. Diepe gevoel: zwaar gestoord aan beide benen, het bewegen van de grote tenen wordt in het geheel niet gevoeld, zelfs bij het bewegen van de voeten worden vergissingen gemaakt. Vibratiezin: aan onderbenen en voeten gestoord.

Electrisch onderzoek: Mm. opponens poll. en Mm. quadriceps fem.: bij galvanische en faradische prikkeling wordt geen enkel verschijnsel van ontaarding geconstateerd. Mm. peronaei: galvanisch: snelle contractie bij 6 mA, K.sl.C. > A.sl.C., geen verplaatsing van het prikkelpunt. Faradisch: iets verlaagd prikkelbaar.

Bloedbeeld: hgb. 100%, erythrocyten 3.800.000, kleurindex 1,3; gemiddelde diameter der erythrocyten: 8,1 φ, leucocyten 11.200, eos. 4%, segm.k. 60%, lymphoc. 31%, monoc. 5%. Anisocytose, poikilocytose, polychromasie.

Maagsap: 0/5, 0/4, 0/2, 0/3, 0/2, 0/3, 0/3, 0/4, 0/2. Pepsine: negatief. Lebferment: negatief.

Ontlasting: geen abnormale voedselresten, geen wormeieren.

Benzidine: negatief.

Urine: alb. –, red. –, urobiline –, sediment: geen afwijkingen.

Lumbale punctie: druk 120 mm. Proef van Queckenstedt: snelle en directe stijging bij druk op de halsvenen en bij persen. Aspect van de liquor: sanguinolent. Reactie van Nonne: negatief. Reactie van Pandy: negatief. Reductie: +. Pleocytose: 15/3 per mm^3 (vrij veel verse erythrocyten). Goudsolcurve 01232.10000.

De reacties op lues in bloed en liquor zijn negatief.

Samenvatting

In dit geval is van belang dat de afwijkingen in het bloed de neurologische stoornissen tien jaar zijn voorafgegaan. In aansluiting aan een pneumonie ontstaan plotseling klachten over paraesthesieën, pijnen en vermoeidheid in alle extremiteiten. Opvallend is de stereognostische stoornis in beide handen. De zware paresen van de extremiteiten, vooral van de benen, moeten, bij ontbreken van verschijnselen van pyramidebaanstoornissen, in verband gebracht worden met de paraesthesieën, pijnen en opgeheven peesreflexen en beschouwd worden als een gevolg van een ernstige stoornis in het peripheer-motorische neuron. Het ontbreken van verschijnselen van ontaarding sluit een voorhoorndegeneratie uit en maakt het aannemen van een polyneuritis noodzakelijk.

Naast de klachten over pijnen in de extremiteiten, over paraesthesieën, gevoelens van warmte en koude aan de distale einden, worden objectieve stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aangetroffen. Brouwer heeft gewezen op het contrast tussen de klachten van de patient en de waargenomen stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit. De patient klaagt over paraesthesieën, mogelijk als gevolg van functiestoornissen in de fijnste sensibele huidtakjes. De pijnen in de extremiteiten kunnen zeer heftig zijn en dragen soms een lancinerend karakter. De paraesthesieën en pijnen kunnen lange tijd voorafgaan aan

het optreden van verdere neurologische afwijkingen. BROUWER meent dat men bij deze klachten verwachten kan zware stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, doch deze worden volgens deze auteur, niet gevonden. Objectieve stoornissen in alle kwaliteiten van de oppervlakte-sensibiliteit zouden pas dan naar voren treden wanneer het ziektebeeld ver is voortgeschreden, gewoonlijk in het derde stadium, wanneer symptomen van een medullaire stoornis reeds lang aanwezig zijn. De stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit bereiken in dit stadium de romp en veroorzaken een beeld dat overeenkomst vertoont met een dwarslaesie. Gevoelsstoornissen aan de bovenste extremiteiten zouden pas dan optreden, wanneer de afwijkingen in de achterstrengen het halsmerg hebben bereikt. En ook dan vindt men slechts lichte afwijkingen in de aanrakingszin, bij behouden temperatuur- en pijngewaarwordingen, terwijl het diepe gevoel ernstig gestoord blijkt te zijn. De stoornis in het diepe gevoel kan dan zo sterk zijn, dat daardoor het verschijnsel van astereognose optreedt.

In de door ons onderzochte gevallen, waarbij een voorwaardelijke deficientie moest worden aangenomen, werd niet alleen een constant aanwezige subjectieve vermindering der tastzin, doch bovendien een afname van pijn- en temperatuurzin gevonden. Deze subjectieve stoornis, voor alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit, kan beginnen aan de tenen, aan de enkels, halverwege de onderbenen, aan de knieën of in de liezen. De subjectieve stoornis neemt geleidelijk toe naar de peripherie, om tenslotte aan de distale einden der extremiteiten in objectief aantoonbare stoornissen van alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit over te gaan. Deze objectieve stoornis is niet altijd compleet aanwezig, soms vindt men een stoornis van tast- en temperatuurzin met een hyperalgesie in dezelfde gebieden. Bij de subjectieve vermindering van de sensibiliteit is het niet mogelijk de grens scherp aan te geven, er is een gebied van geleidelijke overgang, waarvan een zekere wisseling in de begrenzing het gevolg is. Toch krijgt men de indruk dat, zo al van een grens gesproken mag worden, deze steeds loodrecht op de as der extremiteiten gelegen is. Ook HAMILTON en NIXON; DYNES en NORCROSS hebben op deze stoornis in de oppervlakte-sensibili-

teit gewezen. Volgens MATHIEU worden bij pernicieuse anaemie stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aan de extremiteiten gevonden, welke proximaalwaarts afnemen. „Plus tard les extrémités devenaient très hypo-esthésiques ou anesthésiques et à la limite de la zone saine et de la zone anesthésique il existait une zone de transition assez large." In deze zône van overgang wordt de aanraking wel gevoeld, doch de kwaliteit van de aanraking komt niet tot bewustzijn. Voor pijn- en temperatuurzin geldt hetzelfde. Er kan bovendien een verlate gewaarwording optreden, of de aanraking komt pas tot bewustzijn bij sommatie van prikkels. UNGLEY en SUZMAN vonden objectieve stoornissen in tast- en pijnzin in 12 van de 61 daarop onderzochte gevallen.

In tegenstelling met de opvattingen van BREMER en BROUWER werd in onze gevallen, in het eerste stadium van de ziekte, een subjectieve, en in enkele gevallen zelfs een objectieve stoornis van alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit waargenomen. In dit stadium droegen deze stoornissen een onmiskenbaar peripheer karakter, gewoonlijk gelocaliseerd aan vingers en tenen of een handschoenvormige of sokvormige distributie. Ik kan niet meegaan met de opvattingen van vele auteurs, dat de oppervlakte-sensibiliteit alleen in vergevorderde stadia der ziekte zou zijn aangedaan, als gevolg van de dan bestaande degeneratie der spino-thalamische banen. Het volgend geval demonstreert duidelijk dat zelfs in het begin van de ziekte stoornissen, niet alleen in de tastzin, doch ook in pijn- en temperatuurzin, worden waargenomen en nog wel overwegend aan de bovenste extremiteiten.

Geval XII

Reg. No 13501. Een vrouw van 57 jaar heeft acht jaar geleden verscheidene maanden geklaagd over een pijnlijk gevoel in de tong. In die tijd was de punt van de tong rood en er was vaak een blaartje op. Sindsdien heeft zij geen verdere klachten van de tong gehad. De laatste zes jaar bemerkte patiente een zwaar en vermoeid gevoel in het gehele lichaam, haar eetlust verminderde en zij vermagerde. Vijf maanden geleden kreeg zij een doof en prikkelend gevoel in de vingers van beide handen, welke sensatie geleidelijk toenam en zeer hinderlijk werd, vooral omdat zij de vorm van de voorwerpen niet voelde. Patiente had bovendien een gevoel van doofheid in de voeten, terwijl zij een stijf gevoel in haar benen kreeg.

Bij onderzoek blijkt patiente een tenger en vermagerd vrouwtje te zijn met een opvallend gele huidkleur. De slijmvliezen zijn niet anaemisch. Het merendeel van de tanden en kiezen is uitgevallen, de enkele overgeblevene zijn carieus. De tong is licht beslagen, niet atrophisch, de spraak is normaal. Aan de inwendige organen worden geen afwijkingen gevonden. Lever en milt zijn niet palpabel.

Bij neurologisch onderzoek wordt een lichte anisokorie gevonden. De punten van Valleix I en II zijn b.z. pijnlijk bij druk.

Armen: de kracht is b.z. aanzienlijk afgenomen, de paresen zijn in de distale gedeelten der extremiteiten zeer uitgesproken, de knijpkracht van de handen blijkt bij onderzoek met de dynamometer tot 0 gereduceerd te zijn.

De tonus van de armspieren blijkt bij palpatie en passief bewegen opvallend laag te zijn. De peesreflexen zijn b.z. gelijk. De sensibiliteit is afgenomen. De tastzin is gestoord van halverwege de onderarmen af, toenemend naar distaal met objectieve stoornissen aan de toppen van de vingers (fig. 1). Pijn- en temperatuurzin zijn afgenomen aan de handen, met objectieve stoornissen aan de toppen van de vingers (fig. 2). Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers ongestoord te zijn. De vibratiezin is aan handen en onderarmen duidelijk afgenomen. Topognose en stereognose intact. De sulcus bicipitalis is b.z. pijnlijk bij druk, eveneens zijn de spieren van boven- en onderarmen gevoelig bij druk.

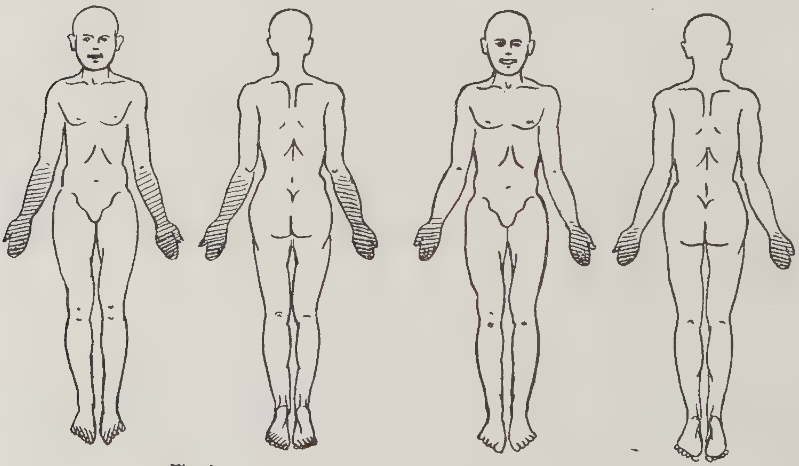


Fig. 1 Fig. 2

Romp: kracht van buik- en lange rugspieren normaal. Buikreflexen aanwezig, rechts lager dan links.

Benen: matige kracht in flexoren en extensoren. Bij palpatie en passief bewegen blijkt de tonus laag te zijn. Kniepeesreflexen: b.z. gelijk, verlaagd. Achillespeesreflexen: b.z. gelijk, verlaagd. Voetzool-

reflexen: b.z. normaal vlg. STRÜMPELL. Kniehakproef: b.z. lichte ataxie.

Sensibiliteit: enige afname van de tastzin aan de tenen (fig. 1). Pijn- en temperatuurzin intact. Diepe gevoel: ongestoord. Vibratiezin: duidelijk afgenomen aan de benen. De zenuwstammen aan de benen zijn niet pijnlijk bij druk, ook de spieren zijn niet gevoelig bij druk. Proef van LASÈGUE: b.z. negatief. Staan en lopen: normaal. Proef van ROMBERG: negatief.

Autonome functies: duidelijke vaatreactie, plotseling rood en bleek worden in het gelaat.

Lumbale punctie: druk 110 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij druk op de halsvenen snelle stijging en snelle daling van de vloeistofspiegel, eveneens bij persen. Liquor: kristalhelder. Reactie van NONNE: –. Reactie van PANDY: –. Reactie van BENEDICT: +. Pleocytose: 4/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00210.00000.

Luesreacties in bloed en liquor: –.

Bloedbeeld: hgb. 80%, erythrocyten 3.100.000, kleurindex 1,3; gemiddelde diameter der erythrocyten: $\pm 8{,}4\ \varphi$ (gemeten met het apparaat van PIJPER), leucocyten 5800, bas. 2%, eos. 3%, neutroph. 30%, lymphoc. 59%, monoc. 6%, 2 megaloblasten. Polychromasie. Poikilocytose.

Maagsap: 0/2, 0/13, 0/15, 0/12, 0/16, 0/10, 0/12, 0/6, 0/9.

Pepsine: negatief.

Urine: spoor urobiline, overigens geen afwijkingen.

Samenvatting

Bij een patiente, lijdende aan pernicieuse anaemie, wordt gevonden: hypotonie van de spieren van armen en benen, gevoeligheid van de spieren en pijn bij druk op de zenuwstammen van beide armen, klachten over paraesthesieën in de vingers, afname van alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit aan armen en handen, toenemend naar distaal; paresen van de bovenste extremiteiten, toenemend naar de peripherie. Aan de benen worden slechts lichte afwijkingen gevonden.

Het bovenbeschreven geval demonstreert duidelijk dat niet alleen de oppervlakte-sensibiliteit aan de bovenste extremiteiten voor alle kwaliteiten gestoord kan zijn, doch dat deze stoornissen ook kunnen optreden wanneer verschijnselen van een strengdegeneratie volkomen ontbreken. Het is dus zeker niet juist aan te nemen dat deze stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, aan armen en handen, slechts dan optreden, wanneer het proces het halsmerg heeft bereikt.

Men kan gevallen ontmoeten waarbij deze afwijkingen in aanraking-, pijn- en temperatuurzin aan alle extremiteiten optreden. Bij het merendeel staan de stoornissen aan de benen echter op de voorgrond.

Geval XIII

Reg. No 13398. Man, 40 jaar. Patient is vier jaar geleden ziek geworden met klachten over heftige maagkrampen, vooral na het eten van zware spijzen. Braakt hij deze spijzen weer uit, dan verdwijnen de maagpijnen. Sindsdien heeft hij zich nooit meer volkomen goed gevoeld, hij begon te klagen over een pijnlijk gevoel in de punt van de tong, vooral bij het eten van zure en scherpe spijzen. Hij vermagerde en de gelaatskleur werd bleek-geel. Door de toenemende vermoeidheid werd het werken hem steeds bezwaarlijker. Bovendien kreeg hij een doof gevoel in de benen en werd hij gehinderd door prikkelingen in de toppen van de vingers. Eénmaal is patient flauw gevallen. Zijn eetlust was slecht. Af en toe had hij enkele dagen diarrhoe, welke van zelf weer verdween.

Op advies van zijn huisarts bezocht patient de Polikliniek voor Interne Geneeskunde, waar hem werd geadviseerd 1½ ons lever per dag te gebruiken. Nadat hij dit drie weken had gedaan, was hij weer geheel op krachten. Het gebruik van lever werd trouw voortgezet, doch desondanks heeft hij sedert vier maanden last van koude voeten en onderbenen, terwijl het hem was alsof de onderbenen verlamd werden. Hij kreeg prikkelingen in handen en voeten en begon slingerend te lopen. Met het urineren had hij geen moeilijkheden, de defaecatie was ongestoord.

In 1917, in militaire dienst, heeft onderzochte een pleuritis gehad. Overigens is hij nooit ziek geweest.

Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk, hij ligt actief te bed. De huidkleur is normaal. De slijmvliezen zijn goed geïnjiceerd.

Gebit: veel caries en defecten. De tong is rood en spiegelglad, met af en toe fibrillaire contracties.

Aan hart en longen worden geen afwijkingen gevonden.

Abdomen: geen afwijkingen.

Hersenzenuwen: geen afwijkingen.

Armen: geen atrophie; geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Tonus van de spieren b.z. gelijk en normaal. Kracht van de armen en handen b.z. normaal. Reflexen: bicepsreflexen: rechts lager dan links; tricepsreflexen: links lager dan rechts: radius- en epicondylusreflexen: b.z. gelijk. Bij de topneusproef wordt b.z. een geringe onzekerheid waargenomen, links meer dan rechts.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin aan de handen subjectief afgenomen, toenemend naar de vingers, met anaesthesie aan de

toppen van de vingers (fig. 3). Vibratiezin aan de handen afgenomen. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers ongestoord te zijn. De standzin is intact. De stereognose is ongestoord.

Romp: buik- en cremasterreflexen b.z. gelijk en normaal. De kracht van de buikspieren is niet afgenomen. Er zijn geen stoornissen in de sensibiliteit op de romp.

Benen: geen atrophie. Proef van LASÈGUE b.z. positief. De Nn. ischiadici zijn in hun gehele verloop pijnlijk bij druk. De kuiten zijn zeer gevoelig bij druk. De spiertonus is aan het rechter been iets hoger dan links. Bij passief bewegen wordt geen spasmus waargenomen. De kracht is in beide benen sterk verminderd, links meer dan rechts, zowel het buigen en strekken in de kniegewrichten, als de plantair- en dorsaalflexie van de voeten, zijn duidelijk afgenomen in kracht. Er is een zware ataxie bij de kniehakproef b.z. Reflexen: kniepeesreflexen: b.z. laag, doch gelijk. Achillespeesreflexen: b.z. zeer zwak. Voetzoolreflexen: normaal volgens STRÜMPELL.

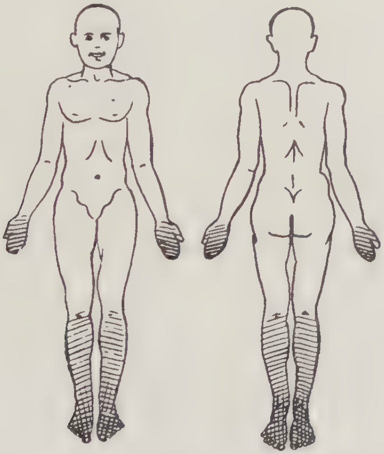


Fig. 3

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn subjectief gestoord van de knieën af, toenemend naar distaal en opgeheven voor alle kwaliteiten van de enkels af (fig. 3). De vibratiezin aan de onderbenen is sterk gestoord, aan de bovenbenen en aan het bekken in lichte mate gestoord. Het diepe gevoel is aan beide benen sterk gestoord, alleen grove bewegingen van de voeten worden waargenomen. De standzin van de benen is licht gestoord. De proef van ROMBERG is sterk positief. Het lopen is zeer atactisch, de ataxie neemt toe bij sluiten van de ogen.

Geen stoornissen in de functie van blaas en rectum.

Lumbale punctie: druk 170 mm. Bij druk op de halsvenen en bij persen wordt een snelle stijging van de vloeistofspiegel gezien. De

liquor is kristalhelder. Reactie van Nonne: (+). Reactie van Pandy: +. Pleocytoe: 14/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00121.00000.

Reacties op lues in bloed en liquor zijn negatief.

Bloedbeeld: hgb. 85%, erythrocyten 3.460.000, kleurindex 1,22. De erythrocyten zijn duidelijk vergroot, anisocytose, geringe poikilocytose. Bas. 0%, eos. 0%, myeloc. 1%, jeugdv. 0%, staafk. 0%, Segm.k. 56%, lymphoc. 39%, monoc. 4%, 1 normoblast, 1 promyelocyt.

Urine: geen afwijkingen. Bilirubinegehalte van het serum: 0,84 E. (indirect).

Gefractioneerd maagonderzoek: 0/0, 0/8, 0/18, 0/12, 0/8, 0/10, 0/10, 0/8, 0/8.

Faeces: geen occult bloed.

Röntgenfoto's maagdarmkanaal: geen afwijkingen.

Bloedsuiker: nuchter: 0,095 mg%.

na 50 g glucose: 0,132 mg%
0,136 mg%
0,080 mg%
0,080 mg%
0,074 mg%

Samenvatting

Een 40-jarige manlijke patient klaagt over vermoeidheid, pijn in de tong, paraesthesieën in de vingers en in de benen, koude voeten en een verlamd gevoel in de onderbenen. Bij onderzoek wordt gevonden een geringe ataxie van de armen met afname van vibratiezin en subjectieve stoornissen voor alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit aan de handen. Aan de benen wordt gevonden pijn bij druk op de zenuwstammen, dubbelzijdig positieve proef van Lasègue, paresen, spasmus bij passief bewegen en zware ataxie. De peesreflexen zijn verlaagd, de voetzoolreflexen zijn normaal. Diepe-gevoel- en vibratiezin zijn aan beide benen ernstig gestoord. Subjectieve stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit van de knieën af, met objectieve stoornissen aan de voeten. Hyperchrome anaemie. Achylia gastrica.

Brouwer meent dat de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit zich, in het begin van de ziekte, beperken tot uiterst lichte stoornissen in de aanrakingszin aan de peripherie der extremiteiten. Deze lichte stoornis in de tastzin, gecombineerd met zware stoornissen in het diepe-gevoel- en de vibratiezin, zouden veroorzaakt worden door een degeneratie der achterstrengen.

Aangezien een gedeelte van de aanrakingsprikkels door de achterstrengen centraalwaarts worden geleid, terwijl temperatuur- en pijnzin, na kruising ter plaatse van hun intreding, in de spinothalamische banen omhoog worden gevoerd, zou de electieve en lichte stoornis in de aanrakingszin, door een achterstrengdegeneratie voldoende verklaard zijn. In één onzer gevallen kon ik peripheer gelocaliseerde stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit vinden, gecombineerd met segmentaal begrensde lichte stoornissen in aanrakingszin om de anus en aan de achterkant van beide bovenbenen.

Geval XIV

Reg. No 13868. Een manlijke patient van 55 jaar werd van 24/8–17/11 1935 in de Psychiatrische-Neurologische Kliniek te Groningen voor onderzoek opgenomen.

In 1929 begon hij te klagen over toenemende vermoeidheid, hoofdpijn, een prikkelend en doof gevoel in armen, buik en benen, slapte in de benen en een zwaarmoedige stemming. Volgens de huisdokter had hij een bloedziekte, waarvoor hij dagelijks 1½ ons lever en de laatste jaren ook poeder van gedroogde varkensmagen moest gebruiken. Na het gebruik van de lever verbeterde zijn toestand aanzienlijk, zodat hij zijn werk weer kon hervatten. In de volgende jaren was zijn toestand zeer wisselend, nu eens voelde hij zich beter, dan weer minder, doch volkomen goed heeft hij zich nooit gevoeld. De prikkelingen in armen en benen waren steeds aanwezig. Bovendien werd hij gehinderd door een pijnlijk gevoel in de tong. De defaecatie gaf steeds moeilijkheden, verstopping of diarrhoe. De urinelozing was minder krachtig.

Tot het voorjaar van 1935 is deze toestand blijven bestaan, daarna werd de pijn in de tong zeer hinderlijk en namen de prikkelingen in armen en benen toe. De laatste dagen, voor de opname, klaagt hij veel over een drukkend gevoel in het hoofd en is hij bovendien suffer geworden. De prikkelingen zijn hem zeer hinderlijk, vooral in de nacht. Hij kan zich dan niet bedwingen en schreeuwt de huisgenoten wakker. Het lopen is de laatste weken onzekerder geworden.

Onderzoek: Patient heeft een zeer korte gedrongen gestalte met een opvallende panniculus adiposus. Hij is volkomen grijs. De gelaatskleur is bleek-geel, met een blosje op de wangen. De slijmvliezen zijn matig geïnjiceerd.

Gebit: carieus. De tong is glad, rood en atrophisch, een typische glossitis van Hunter. De smaak is op het voorste en achterste gedeelte van de tong gestoord. De ademhaling is frequent, 20 per minuut bij inspanning neemt de dyspnoe toe.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

Abdomen: opgezet, geen vrij vocht aantoonbaar. Door sterke spanning van patient is de palpatie niet goed mogelijk. Bij percussie worden de parenchymateuze organen niet vergroot gevonden.

Visus: O.D. 5/6. O.S. 5/10. Gezichtsvelden geen afwijkingen. Fundus oculi b.z. normaal. Pupillen: geringe anisokorie, rechts groter dan links. De pupillen reageren goed op licht en convergentie. Oogbewegingen intact, geen nystagmus.

N. trigeminus: punten van Valleix I en II b.z. duidelijk pijnlijk bij druk. Gehoor: b.z. afgenomen, het horlogetikken wordt op 5 cm afstand gehoord. Spraak: dysarthrisch.

Armen: pijnlijk bij druk in beide sulci bicipitales. De spieren van de armen zijn hypotoon. De kracht van de armen is b.z. zeer matig. Er is b.z. een spoortje ataxie bij de topneusproef. De armreflexen zijn b.z. gelijk, doch opvallend laag.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin aan de handen gestoord, toenemend naar de peripherie, de begrenzing is niet scherp (fig. 4). Vibratiezin licht gestoord aan de handen. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers ongestoord te zijn.

De buik- en cremasterreflexen zijn b.z. gelijk en normaal. Om de anus wordt een geringe, voornamelijk subjectieve stoornis in de tastzin gevonden, welke eveneens op de achterkant van beide bovenbenen aanwezig is, om vervolgens over te gaan in de, hieronder te beschrijven stoornissen voor alle kwaliteiten der sensibiliteit aan de onderbenen (fig. 4).

Benen: Nn. ischiadici b.z. pijnlijk bij druk, vooral in de linker kniekuil. De tonus van de beenspieren is laag, links lager dan rechts. De kracht van de benen is duidelijk afgenomen, hoewel alle bewegingen

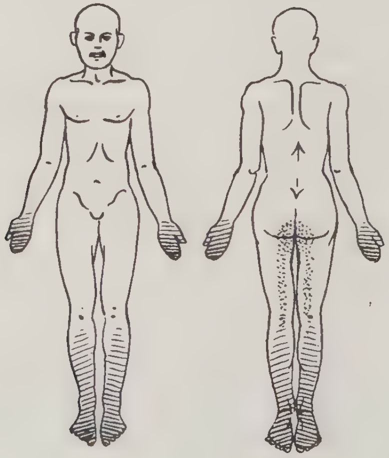


Fig. 4

mogelijk zijn. Er is een duidelijke ataxie bij de kniehakproef, rechts meer dan links. De kniepeesreflexen zijn b.z. zeer laag, links lager dan rechts. De Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. Voetzoolreflexen normaal volgens STRÜMPELL.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin subjectief gestoord van even onder de knieën af, toenemend naar de peripherie, met objectieve stoornissen voor alle kwaliteiten aan de tenen (fig. 4). Diepe gevoel: het bewegen van de tenen wordt niet waargenomen. Topognose en discriminatiezin aan de benen gestoord. Vibratiezin aan beide onderbenen en voeten duidelijk gestoord.

De proef van ROMBERG is sterk positief. Het lopen is wijdbeens, onzeker, welke onzekerheid toeneemt bij het sluiten van de ogen.

Lumbale punctie: druk niet na te gaan door heftig persen van patient. De proef van QUECKENSTEDT is normaal. De liquor is kristalhelder. Reactie van NONNE: spoor. Reactie van PANDY: spoor. Reactie van BENEDICT: positief. Pleocytose: 4/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00000.00000.

De luesreacties in bloed en liquor zijn negatief.

Bloedbeeld: hgb. 88%, erythrocyten 3.240.000, kleurindex 1,4; leucocyten 7900, bas. 2%, eos. 1%, myel. 3%, staafk. 3%, segm.k. 70%, lymphoc. 17%, monoc. 4%. Polychromasie, anisocytose, poikilocytose, 1 normoblast, 1 megaloblast. Gemiddelde diameter der erythrocyten: 8,6 φ.

Maagsap: nuchter: 0/6, 0/4, 0/2, 0/3, 0/4, 0/5, 0/5, 0/7.

Pepsine: –. Lebferment: –.

Urine: geen afwijkingen.

Samenvatting

Een 55-jarige patient klaagt sinds zes jaar over toenemende vermoeidheid, paraesthesieën in armen, buik en benen, pijnlijk gevoel in de tong. Deze lasten zijn het laatste half jaar in intensiteit toegenomen, terwijl hij bovendien onzeker werd bij het lopen. Bij onderzoek wordt gevonden een glossitis van HUNTER, met smaakstoornissen, pijn bij druk op de punten van Valleix en op alle zenuwstammen. Paresen en coördinatiestoornissen in armen en benen. Hypotonie der spieren, verlaagde kniepeesreflexen, opgeheven Achillespeesreflexen, normale voetzoolreflexen. Lichte stoornissen in de vibratiezin aan de handen, ernstige stoornissen in vibratiezin, diepe gevoel, discriminatiezin en topognose aan de benen. Subjectieve stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aan de handen, lichte stoornissen in de tastzin om de anus en aan de achterkant van de bovenbenen,

subjectieve stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin aan de onderbenen, met objectieve stoornissen van alle kwaliteiten aan de tenen. Hyperchrome anaemie. Achylia gastrica.

In een vergevorderd stadium der ziekte zien wij dat de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit zich niet beperken tot de benen, doch aan de romp omhoog stijgen en daarbij een begrenzing krijgen welke overeenkomt met die van een dwarslaesie. Wij kunnen dan sensibiliteitsstoornissen vinden welke reiken tot halverwege de onderbuik, tot de umbilicus, of zelfs, in zeer ernstige gevallen, tot aan de mamillairlijn. Deze bevindingen zijn steeds gecombineerd met zware stoornissen van medullaire aard, waaronder ook blaas- en rectumstoornissen en decubitus vermeld moeten worden.

Geval XV

Reg. No 12775. Vrouw van 64 jaar. Patiente heeft de laatste twee jaar bemerkt dat het lopen haar steeds meer vermoeide. Ook had zij af en toe pijn in de benen en een gevoel van op vilt te lopen. De gang was niet alleen stijf, doch ook onzeker en sinds de zomer van 1933 was zij in het geheel niet meer in staat tot lopen. Bovendien werd zij gehinderd door pijn in de punt van de tong. Zij voelde zich slap en lusteloos en haar gelaatskleur werd geleidelijk aan bleker. Sedert enige weken is zij incontinent voor urine en de laatste dagen heeft zij bovendien de contrôle over de defaecatie verloren. Door de voortdurende bedrust van de laatste tijd en het onvermogen om zich te bewegen, heeft zij een open plek aan de stuit gekregen. De eetlust is slecht, doch patiente is niet duidelijk vermagerd. Zij heeft geen last van hoofdpijn, geen duizeligheid of oorsuizen. De huisarts heeft haar een dieet voorgeschreven met veel lever, waardoor de eetlust enigszins is verbeterd.

In de persoonlijke voorgeschiedenis van patiente komen geen vermeldenswaardige feiten voor.

Onderzoek: Patiente is somnolent, ligt passief te bed en kan zich nauwelijks bewegen. De gelaatskleur is bleek-geel. Aan de stuit, boven het sacrum, wordt een decubitus gevonden, harde, moeilijk tot verweking te brengen korsten, met daaronder een diep reikende necrose. Ook aan de rechter hiel bevindt zich een decubitusplekje.

Panniculus adiposus: behoorlijk ontwikkeld.

Slijmvliezen: matig geïnjiceerd.

Gebit: volledige prothese.

Tong: vrij glad, overigens geen bijzonderheden.

Pols: frequentie 90 per minuut, klein, aequaal, regulair.

Temperatuur: 39°.

Bloeddruk: 115/55.

Thorax: pijnlijk bij druk op het onderste gedeelte van het sternum.

Aan het hart wordt een systolische souffle aan de punt gehoord, de tweede pulmonaaltoon is iets luider. Overigens geen bijzonderheden.

Pulmones: geen afwijkingen.

Abdomen: lever even palpabel, galblaasstreek een weinig pijnlijk bij druk.

Hersenzenuwen: N. trigeminus: b.z. subjectief afgenomen tastzin en gestoorde pijnzin. Aan de hersenzenuwen worden geen verdere afwijkingen gevonden.

Armen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De spiertonus is aan beide armen laag, bij passief bewegen van de armen wordt b.z. een geringe spasmus geconstateerd. De kracht van de armen is gering. De kracht van de handen is sterk afgenomen. De reflexen aan de armen zijn opvallend hoog. Bij de topneusproef wordt b.z. een lichte ataxie waargenomen, links meer dan rechts. Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin: subjectief gestoord van de ellebogen af, met anaesthesie aan de handen. De vibratiezin is aan armen en handen sterk afgenomen. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers gestoord te zijn. Astereognose van beide handen.

Romp: buikreflexen b.z. gelijk, doch laag. De kracht van de buik- en lange rugspieren is niet te onderzoeken. Van de mamillairlijn af zijn tast-, pijn- en temperatuurzin gestoord, voornamelijk subjectief, aan de benen nemen deze stoornissen naar distaal toe. De topognose is van de mamillairlijn af sterk gestoord, eveneens de discriminatiezin.

Benen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Proef van LASÈGUE b.z. negatief. De spiertonus is laag. Bij passief bewegen wordt spasmus waargenomen. De kracht van de benen bij bewegen in de heup- en kniegewrichten is sterk afgenomen. De bewegelijkheid van de voeten en tenen is opgeheven. Reflexen: kniepeesreflexen b.z. zeer hoog. Achillespeesreflexen b.z. hoog. Voetzoolreflexen: b.z. worden de pathologische reflexen van BABINSKI, OPPENHEIM en CHADDOCK gevonden. Knie- en voetcloni zijn b.z. aanwezig. Ataxie: door de paraplegie is de kniehakproef niet te onderzoeken.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin duidelijk gestoord aan de benen en opgeheven aan de voeten. Discriminatiezin en topognose gestoord, evenals op de romp. Vibratiezin aan beide benen opgeheven. Diepe gevoel: het bewegen van de voeten wordt niet gevoeld.

Incontinentia urinae et alvi.

Door de decubitus is het verrichten van lumbale punctie onmogelijk.

Bloedbeeld: hgb. 90%, erythrocyten 4.390.000, kleurindex 1,05; leucocyten 7100, myeloc. 2%, staafk. 2%, segm.k. 64%, lymphoc. 29%, monoc. 3%. Anisocytose en poikilocytose. Normoblasten.

Gefractioneerd maagonderzoek: anaciditeit.
Urine: alb. –, gluc. –, sed. geen afwijkingen. Urobiline: +.
Faeces: geen occult bloed.

Samenvatting

Een vrouw van 64 jaar klaagt sinds twee jaar over toenemende vermoeidheid, pijn in de punt van de tong, pijnen en paraesthesieën in de benen. De gang werd geleidelijk aan stijf en onzeker en sinds enkele maanden is zij niet meer tot lopen in staat. Bovendien ontwikkelde zich incontinentia urinae et alvi. Bij onderzoek wordt gevonden geringe hypotonie en spasmus in de armen met duidelijke paresen en lichte coördinatiestoornissen. De armreflexen zijn verhoogd. Hypotonie en spasmus van de benen, paraplegie, waardoor de coördinatie niet is te onderzoeken. Verhoogde peesreflexen aan de benen, cloni, pathologische reflexen. Vibratiezin en diepe gevoel aan de handen duidelijk gestoord, astereognose. Diepe gevoel en vibratiezin aan de benen opgeheven. Subjectieve stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit aan de armen van de ellebogen af, anaesthesie aan de handen. Subjectieve stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin van de mamillairlijn af, toenemend naar distaal met objectieve stoornissen van alle kwaliteiten aan de voeten. Topognose en discriminatiezin van de mamillairlijn af gestoord. Incontinentia urinae et alvi. Decubitus. In het bloed wordt een licht verhoogde kleurindex gevonden. Achylia gastrica.

Van de 71, door ons onderzochte gevallen, werden bij 8 patienten geen stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit gevonden. In 8 gevallen waren de stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin tot de romp opgestegen, met een niet-scherpe segmentale begrenzing. Bovendien werd in 3 gevallen uitsluitend een stoornis in de tastzin op de romp gevonden; in 2 gevallen alleen een stoornis in de temperatuurzin.

Bij de overige 50 patienten werden aan armen en benen, overwegend subjectieve, doch in meerdere gevallen ook objectieve stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin gevonden, met een onscherpe, loodrecht op de as der extremiteiten staande begrenzing. Het volgende schema verduidelijkt de uitbreiding en de intensiteit van deze stoornissen.

Hypaesthesie	armen	9	Anaesthesie	armen	0
	handen	15		handen	3
	vingers	8		vingers	8
	romp	9		romp	2
	benen	31		benen	9
	voeten	6		voeten	13
	tenen	3		tenen	10
Hypalgesie	armen	8	Analgesie	armen	0
	handen	16		handen	3
	vingers	2		vingers	4
	romp	7		romp	2
	benen	26		benen	7
	voeten	3		voeten	11
	tenen	1		tenen	4
Thermhyp-aesthesie	armen	6	Thermanaesthesie	armen	0
	handen	13		handen	4
	vingers	3		vingers	4
	romp	9		romp	2
	benen	20		benen	5
	voeten	5		voeten	9
	tenen	1		tenen	3

De stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit maken het mogelijk een drietal stadia te onderscheiden:

In het eerste stadium wordt geklaagd over paraesthesieën in de distale einden der extremiteiten, gewoonlijk alleen in de tenen, vaak in vingers en tenen en een enkele maal alleen in de vingers. In dit stadium wordt af en toe tevens geklaagd over heftige pijnen in de armen en benen, welke zelfs een lancinerend karakter kunnen hebben.

In het tweede stadium worden subjectieve stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit gevonden aan de extremiteiten, toenemend naar de peripherie, met soms objectieve stoornissen aan de distale einden. ,,Objectieve Sensibilitätsstörungen an beiden unteren Extremitäten, bestehend in einer

successiven, nach den peripheren Theilen hin sich steigernden Herabsetzung sämmtlicher Empfindungsqualitäten" (Minnich). Al naar de ernst van het ziektebeeld kunnen deze stoornissen beginnen aan de vingers of aan de tenen, aan de polsen of aan de enkels, aan de ellebogen of aan de knieën. Een enkele maal worden deze stoornissen alleen aan de bovenste extremiteiten gevonden. Een segmentale begrenzing wordt daarbij nimmer aangetroffen, steeds staat deze loodrecht op de as der extremiteiten.

In het derde stadium worden de peripheer gelocaliseerde sensibiliteitsstoornissen gecombineerd met segmentaal begrensde lichte stoornissen in de aanrakingszin om de anus, doch in meer uitgesproken gevallen breiden de sensibiliteitsstoornissen, voor alle kwaliteiten, zich uit tot op de romp. „The anaesthesia of the skin was always of peripheral distribution at first, appearing over the feet and hands; but as it gradually extended upwards it became segmental in distribution, and its upper limit upon the trunk was always a segmental limit, sharpy defined" (Russell, Batten en Collier).

Wij zien dan een beeld dat overeenkomst vertoont met een dwarslaesie van het thoracale merg. In dit stadium worden bovendien stoornissen in mictie en defaecatie aangetroffen. De prognose is dan ernstig.

De stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit, zoals wij deze in het tweede stadium aan de peripherie der extremiteiten, in een groot aantal van onze gevallen, hebben waargenomen, moeten op een degeneratie der periphere zenuwen worden teruggebracht. Naar mijn mening is het niet verantwoord deze stoornissen op een aandoening der spino-thalamische banen terug te brengen. Niet alleen de periphere begrenzing, doch ook het optreden van deze stoornissen in het begin van de ziekte pleit hiertegen (McAlpine).

Toch is het waarschijnlijk dat degeneratieve veranderingen in de spino-thalamische banen voorkomen. De gecombineerde strengziekte is geen systeemziekte, welke zich uitsluitend beperkt tot pyramidebanen en achterstrengen. De pathologisch-anatomische veranderingen kunnen ook buiten deze gebieden optreden en in de microscopische praeparaten is te zien dat in

de zijstrengen, naast de pyramidebanen, gedeelten van aangrenzende systemen mede zijn getroffen (BROUWER). HYLAND en FARQUHARSON vonden haarden van demyelinisatie in de tractus spino-thalamicus ventralis et lateralis. Dergelijke veranderingen treden gewoonlijk eerst in vergevorderde stadia op (BODECHTEL). Deze uitbreiding van het pathologische proces in de medulla, buiten de arealen van pyramidebanen en achterstrengen, moet waarschijnlijk verantwoordelijk gesteld worden voor de segmentaal begrensde stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin, welke in het derde stadium der ziekte aan de romp worden aangetroffen. BROUWER schrijft dan ook dat de stoornissen in de sensibiliteit veel zwaarder zullen worden wanneer de zijstrengen mede zijn aangedaan.

Het is merkwaardig wanneer men in de ziektegeschiedenis de strijdvraag tussen periphere of segmentale begrenzing onbevooroordeeld beschreven vindt.

Geval XVI

Reg. No 12324: Een 48-jarige man klaagt sinds twaalf jaar over vermoeidheid, lusteloosheid en gebrek aan eetlust. Bovendien wordt hij gehinderd door hartkloppingen, duizeligheid, oorsuizen en af en toe optredende bloedingen van het tandvlees. Hij heeft hinderlijke pijnen in de tong, waarop blaartjes verschijnen. Naast klachten over doofheid in tenen en handen, wordt hij gehinderd door koude voeten. Zijn benen zijn stijf geworden, doch tegelijkertijd machteloos; de handen worden krachteloos. Hij is niet langer in staat zijn werk te doen, door de uitgesproken vermoeidheid. Bovendien is hij gedeprimeerd en prikkelbaar. Er zijn geen stoornissen in mictie en defaecatie.

Uit een rapport, dat voor de Raad van Arbeid werd opgemaakt, neem ik het volgende over:

Patient ziet er gezond uit. De tong is duidelijk gegroefd, niet beslagen. Geen atrophie, geen fibrillaire contracties.

Bloedbeeld: hgb. 94%, erythrocyten 3.490.000, kleurindex 1,2; leucocyten 4600, eos. 4%, segm.k. 59%, lymphoc. 35%, monoc. 2%.

Het gehoor is b.z. afgenomen, het tikken van een horloge wordt rechts op 8 cm, links op 10 cm gehoord. De overige hersenzenuwen functioneren normaal.

Armen: kracht b.z. vrij goed. De tonus van de armspieren is opvallend laag. De reflexen aan de armen zijn normaal.

Benen: de kracht van de benen is duidelijk afgenomen: „Deze parese heeft een uitgesproken psychogeen karakter.” De tonus van de

beenspieren is laag. De kniepeesreflexen zijn b.z. laag. De Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. Bij de kniehakproef wordt b.z. enige ataxie waargenomen. Er is 2 cm atrophie van het linker bovenbeen, de onderbenen zijn b.z. gelijk in omvang. Het onderzoek van de sensibiliteit brengt aan het licht dat het diepe gevoel ongestoord is. De oppervlakte-sensibiliteit is aan de armen gestoord in het zevende en achtste cervicaal- en in het eerste thoracaal segment, aan de benen in het vierde en vijfde lumbale en in het eerste en tweede sacrale segment. Deze stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit zijn aan rechter arm en been sterker uitgesproken dan links, doch bestaat in een afname van tastzin, pijn- en temperatuurzin.

De onderzoeker, die het diepe gevoel intact heeft gevonden en zich bovendien grote moeite heeft gegeven de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit segmentaal te begrenzen, komt tot de volgende conclusie: ,,Naast verschijnselen van functionele aard, worden symptomen gevonden welke wijzen op een laesie van de medulla. De verlaagde tonus, de verlaagde kniepeesreflexen en de opgeheven Achillespeesreflexen, de lichte ataxie, de atrophie van het linker bovenbeen, de aanwezigheid en de localisatie van sensibele stoornissen, bewijst het bestaan van een degeneratie der achterstrengen."

Nadat de patient gedurende twee jaar lever per os heeft gebruikt, wordt opnieuw een rapport over hem uitgebracht:

Patient klaagt nog steeds over prikkelingen en doofheid in de voeten, in de benen en in de vingers. Bij inspanning wordt hij gehinderd door hartkloppingen. De slaap is onrustig, vaak ontwaakt hij plotseling met een gevoel ,,alsof alles in zijn lichaam leeft".

Bloedbeeld: hgb. 100%, erythrocyten 3.700.000, kleurindex 1,3.

De kracht van beide armen is sterk verminderd; wanneer patient flink wordt toegesproken neemt de kracht toe. ,,Men krijgt de indruk dat de krachtsvermindering, althans voor een groot gedeelte, psychogeen is." Aan de armen worden verder geen afwijkingen gevonden.

Er is een paralyse van beide benen, slechts de voeten kunnen een weinig bewogen worden. De tonus van de beenspieren is laag. De kniepeesreflexen zijn b.z. normaal, de linker Achillespeesreflex is verlaagd, de rechter opgeheven. De zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk.

Sensibiliteit: de tastzin is gestoord aan beide benen, beginnend 15 cm boven de enkels, de bovengrens is circulair en staat rechthoekig op de as der extremiteiten. Pijn- en temperatuurzin zijn op dezelfde wijze gestoord, beginnend 10 cm boven de enkels, doch de begrenzing is nergens scherp. Het diepe gevoel is intact, eveneens de topognose. In de conclusie staat vermeld: ,,Behalve verscheidene functionele verschijnselen, worden enkele neurologische symptomen gevonden, welke het gevolg zijn van haarden in het Centrale Zenuwstelsel."

In vele opzichten komt dit onderzoek met het vorige overeen. Er is echter een opvallend verschil in de begrenzing van de stoornissen der sensibiliteit; eerst wordt een segmentale begrenzing gevonden, twee jaar later een periphere begrenzing. Ik was in staat patient aan een uitvoerig onderzoek te onderwerpen, twee jaar na het laatste onderzoek.

Hij was voor een korte observatie opgenomen, omdat zijn algemene toestand de laatste zes weken ernstig achteruit gegaan was. Patient had sinds kort en in toenemende mate een pijnlijk gevoel in beide handen en polsen. Hij had het gevoel alsof de handen in brand stonden. De vinger-, hand- en polsgewrichten waren verstijfd, waardoor de bewegingen beperkt en uiterst pijnlijk waren. Hij vond het aangenaam zijn handen bij voortduring in ijskoud water te houden.

Bovendien was hij snel vermoeid, vooral bij lopen. Hij was gedeprimeerd en angstig.

Patient maakt een zieke indruk. Facies dolorosa. De slijmvliezen zijn licht anaemisch.

Bloedbeeld: hgb. 105 %, erythrocyten 4.630.000, leucocyten 9600, eos. 1 %, segm.k. 68 %, lymphoc. 26 %, monoc. 5 %.

Gefractioneerd maagonderzoek: vrij zuur 0, totaal zuur 7.

De tong is atrophisch, niet beslagen. De smaak is intact. Aan de tong worden enkele fibrillaire contracties waargenomen.

Armen: passieve bewegingen in pols- en vingergewrichten sterk beperkt en zeer pijnlijk. De armspieren zijn paretisch, toenemend naar de distale einden der extremiteiten. De kracht van beide handen is tot 0 gereduceerd, doordat de pijn iedere actieve beweging onmogelijk maakt. De tonus van de armspieren is verlaagd, links lager dan rechts. De reflexen aan de armen zijn verhoogd. Bij de topneusproef wordt links een lichte ataxie waargenomen. Sensibiliteit: pijnlijkheid bij druk in beide sulci bicipitales. Tast-, pijn- en temperatuurzin zijn gestoord van even beneden de ellebogen af, de grens is niet scherp. Diepe gevoel bij bewegen van de vingers gestoord. De vibratiezin is aan beide onderarmen afgenomen. De topognose is ongestoord. De kleur van beide handen is roodachtig-blauw. De huid van de handen is zacht, atrophisch. De handen voelen heet aan met verhoogde zweetsecretie. De gewrichten zijn gezwollen.

Buik- en lange rugspieren: paretisch, patient kan niet zonder hulp van uit de liggende in de zittende houding komen. De buikreflexen zijn b.z. aanwezig en gelijk. De cremasterreflexen zijn b.z. verlaagd, links lager dan rechts.

Benen: geen spasmus bij passief bewegen. De kniepeesreflexen zijn b.z. verlaagd. De Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. De voetzoolreflexen zijn normaal volgens STRÜMPELL. Bij de kniehakproef

wordt b.z. een lichte ataxie gevonden. Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn van de knieën af gestoord, toenemend naar distaal. De begrenzing is niet scherp. De vibratiezin is gestoord van de knieën af. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de tenen licht gestoord te zijn. Proef van ROMBERG: positief. De gang is atactisch.

Het klinische beeld rechtvaardigt niet het aannemen van een gecombineerde strengziekte. Verschijnselen van stoornissen in de pyramidebanen werden nimmer waargenomen; in het gehele verloop van de ziekte blijven de stoornissen in diepe gevoel en coördinatie onveranderd op de achtergrond. De waargenomen verschijnselen kunnen zonder aarzeling teruggebracht worden op een stoornis in de periphere zenuwen, waarbij het op de voorgrond treden van vasomotorische en trophische stoornissen in het bijzonder vermeld dienen te worden. De polyneuritische genese van deze symptomen werd bovendien objectief vastgesteld door de Röntgenfoto's van de handen, waarbij de sterke botatrophie, welke in de laatste drie maanden was opgetreden, in volkomen overeenstemming was met het beeld dat door WEXBERG bij neuritis werd beschreven.

De stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin

In het voorgaande werden de stoornissen in de oppervlaktesensibiliteit uitvoerig beschreven. Stelling werd genomen tegen de opvatting dat in het begin van de ziekte van de oppervlaktesensibiliteit slechts de aanrakingszin in lichte mate zou zijn gestoord en dat deze lichte tastzin-stoornis steeds gecombineerd zou zijn met een zware diepe-gevoelstoornis. Het is thans duidelijk geworden dat de oppervlakte-sensibiliteit afwijkingen kan vertonen zonder, of met zeer geringe stoornissen in het diepe gevoel.

Om de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit te beschrijven moesten de waargenomen afwijkingen uit het geheel van het ziektebeeld worden gelicht en in het centrum van de aandacht worden geplaatst. Daardoor dreigt het gevaar dat de mening ontstaat als zouden de stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin in het ziektebeeld meer op de voorgrond treden dan de afwijkingen in diepe gevoel en vibratiezin. Toch is dit zeker niet het geval. Over het algemeen genomen staan de stoornissen

in diepe gevoel en vibratiezin in het ziektebeeld op de voorgrond. Wanneer men deze diepe-gevoelstoornissen vindt in combinatie met ernstige afwijkingen in topognose en discriminatiezin, moet het bestaan van een achterstrengdegeneratie in ernstige overweging worden genomen.

Toch dient te worden opgemerkt dat stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin niet in staat stellen tussen een achterstrengdegeneratie en een polyneuritis te differentiëren (RUNDLES). Achterstrengen en periphere zenuwen hebben de functie van geleiding van diepe gevoel en vibratiezin gemeen. De in de laatste jaren zo frequent voorkomende gevallen van polyneuritis post-diphterica hebben ons van de juistheid van deze overweging kunnen overtuigen. In deze zgn. atactische vorm van polyneuritis zijn stoornissen in spiergewrichtszin en vibratiezin zeer uitgesproken aanwezig, terwijl de tastzin gewoonlijk ongestoord is en zo al stoornissen gevonden worden, zijn deze beperkt tot de vingers en de tenen (Pseudo-tabes periferica, DÉJERINE).

Geval XVII

Een 27-jarige patient heeft in Juni 1947 een ernstige keeldiphterie doorgemaakt, welke gepaard ging met een aandoening van het hart. Toen hij tien weken na het begin van de ziekte het bed mocht verlaten, kreeg hij een prikkelend en doof gevoel in het linker been, vooral aan de linker voet, een dag later gevolgd door dezelfde lasten aan het rechter been. De benen werden stijf en waren spoedig vermoeid. Bij het lopen werd hij gehinderd door krampachtige pijnen in de benen. De prikkelingen zijn geleidelijk aan opgestegen, tot even boven de knieën. In dezelfde tijd kreeg hij ook een doof en prikkelend gevoel in de vingertoppen van beide handen. Ook deze lasten stegen op, de handen werden doof en tenslotte ook de onderarmen. De kracht uit de handen verdween en hij kon niet meer goed voelen wat hij in de handen had. Zo was het hem niet meer mogelijk het haar uit te kammen, omdat de kam hem telkens uit de handen viel.

Bij opname in September 1947 was hij, alleen met behulp van twee personen, in staat nog enige passen te lopen. De benen kon hij slechts een weinig gestrekt van de onderlaag optillen. Hij heeft geen mictieklachten.

Enige weken voordat de kriebelingen in vingers en tenen optraden, had hij last van slikklachten, bij het drinken kwam het water hem door de neus. Ook was hij niet meer in staat tot lezen. Thans zijn de slikklachten en gezichtsstoornissen verdwenen.

Enige jaren geleden heeft hij geelzucht gehad, doch overigens is hij nooit ziek geweest.

Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk. De huid en slijmvliezen zijn normaal geïnjiceerd. Gebit en keel vertonen geen bijzonderheden.

Tong: vochtig, beslagen.

Aan hart, longen en buikorganen worden geen bijzonderheden waargenomen.

Pupillen: geringe anisokorie, de rechter pupil is iets groter dan de linker. De pupillen reageren goed op licht en convergentie. De oogbewegingen zijn intact. Aan de verdere hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Armen: b.z. pijn bij druk in de sulcus bicipitalis. De spieren van boven- en onderarmen, evenals de kleine handspieren, zijn opvallend hypotoon. Er is atrophie van de duimmuizen en pinkmuizen en spatiae interossei. Er is een zware parese van boven- en onderarmspieren. De knijpkracht van beide handen is uiterst gering. Er is een duidelijke ataxie bij de topneusproef. De armreflexen zijn alle afwezig.

Sensibiliteit: de tastzin is subjectief gestoord aan de handen van de polsen af, met objectieve stoornissen aan de toppen van de vingers. Pijn- en temperatuurzin zijn subjectief gestoord aan de handen van de polsen af. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers zwaar gestoord te zijn, alleen zeer grove bewegingen worden gevoeld. De vibratiezin is duidelijk gestoord. De stereognose in beide handen is ernstig gestoord, eenvoudige gebruiksvoorwerpen als een horloge, potlood, sleutel, worden niet op het gevoel herkend.

Buik- en cremasterreflexen: b.z. gelijk en normaal.

Benen: pijn bij druk op de kuiten. De proef van Lasègue is b.z. positief. De spieren van boven- en onderbenen zijn opvallend hypotoon. De kracht van beide benen is zeer gering, de benen kunnen gestrekt slechts 20 cm van de onderlaag worden opgelicht. De dorsaalflexie van de voeten is links zeer zwak, rechts onmogelijk. De plantairflexie van de voeten is b.z. slechts zwak mogelijk. Er is een geringe parese van de tenen. B.z. bestaat neiging tot spitsvoetstand, rechts meer dan links. Er is b.z. een zware ataxie bij de kniehakproef. De knie- en Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. De voetzoolreflexen b.z. normaal volgens Strümpell.

Sensibiliteit: de tastzin is subjectief gestoord van de knieën af, objectief boven de knieschijven en aan de tenen. Pijn- en temperatuurzin zijn subjectief gestoord van de knieën af, objectief ongestoord. Het diepe gevoel is ernstig gestoord, het bewegen van de grote tenen wordt niet gevoeld. Op de huid geschreven cijfers worden op de bovenbenen herkend, niet op de onderbenen. De discriminatiezin is van de knieën af gestoord. De vibratiezin is aan de onderbenen opgeheven. De proef van Romberg is sterk positief, zonder steun

is het hem niet mogelijk te staan. Het lopen is atactisch-paretisch.

Electrisch onderzoek:

M. adductor poll. d.:

Bij faradische prikkeling verminderd prikkelbaar. Bij galvanische prikkeling wordt bij 4 mA een iets verlangzaamde contractie gevonden, K.sl.C. > A.sl.C.

M. opponens poll. d.:

Bij faradische prikkeling verminderd prikkelbaar. Bij galvanische prikkeling wordt bij 5 mA een iets verlangzaamde contractie gevonden, K.sl.C. > A.sl.C.

M. opponens poll. sin.:

Bij faradische prikkeling verminderd prikkelbaar. Bij galvanische prikkeling wordt bij 6 mA een iets verlangzaamde contractie gevonden, K.sl.C. > A.sl.C.

M. extensor hallucis d.:

Bij faradische prikkeling verminderd prikkelbaar. Bij galvanische prikkeling wordt bij 10 mA een iets verlangzaamde contractie gevonden, K.sl.C. > A.sl.C.

Lumbale punctie: druk 120 mm. De proef van QUECKENSTEDT is normaal. Reactie van NONNE: +. Reactie van PANDY: ++. Pleocytose: 12/3 per mm^3, enkele erythrocyten.

Samenvatting

Een 27-jarige patient heeft in aansluiting aan een keeldiphterie een slik- en accomodatieverlamming gekregen. Enkele weken later traden paraesthesieën en verlammingsverschijnselen in alle extremiteiten op. Op grond van de pijn bij druk op de zenuwstammen, de dubbelzijdig positieve proef van LASÈGUE, de atrophieën, paresen, coördinatiestoornissen, opgeheven reflexen, lichte stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit en zeer ernstige stoornissen in vibratiezin, diepe gevoel, topognose en discriminatiezin met astereognose van de handen, werd de diagnose gesteld op polyneuritis post-diphterica.

Ondanks het overheersen van de stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin, wordt een achterstrengdegeneratie in dergelijke gevallen buiten beschouwing gelaten en wordt aangenomen dat alle verschijnselen door de polyneuritis kunnen worden verklaard. Wanneer echter ditzelfde beeld gevonden wordt bij een patient, waarvan men weet dat hij lijdende is aan pernicieuse anaemie, dan wordt het merendeel der verschijnselen teruggebracht op een degeneratie der achterstrengen en wordt de

mogelijkheid van het bestaan van een polyneuritis ontkend of schoorvoetend toegegeven. Stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin stellen ons niet in staat te differentiëren tussen een periphere en een medullaire stoornis, aangezien deze kwaliteiten der sensibiliteit electief bij een polyneuritis evenzo kunnen uitvallen.

Als een vaststaand feit moet worden aangenomen dat een beschadiging der achterstrengen, in het merendeel van onze gevallen, verantwoordelijk kan zijn voor de bestaande stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin. Wanneer echter de andere symptomen beter verklaard kunnen worden door het aannemen van een polyneuritis, moeten wij zeker rekening houden met de mogelijkheid dat ook deze polyneuritis zijn invloed doet gelden op de stoornissen in het diepe gevoel en in de coördinatie.

In de symptomatologie van het neurologische beeld bij voorwaardelijke deficientie, sluiten achterstrengdegeneratie en polyneuritis elkaar niet uit, doch vullen integendeel elkaar aan. Bij de stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin zal het niet mogelijk zijn met nauwkeurigheid te bepalen welk percentage door de achterstrengdegeneratie wordt bepaald en welk gedeelte zijn oorzaak vindt in een degeneratie der periphere zenuwen. ,,La distinction entre une atteinte périphérique et une atteinte spinale du neurone sensitif peut devenir impossible"(Ludo van Bogaert). ,,There is obviously no clinical means by which impairment of the vibratory, motion and position senses can be distinguished as occuring either peripherally or in the posterior columns of the spinal cord, since but one neuron is involved" (Rundles).

De opvatting dat bij voorwaardelijke deficientie uitsluitend medullaire stoornissen optreden, heeft tot merkwaardige inconsequenties gevoerd, hetgeen niet alleen in de literatuur tot uiting komt, doch ook bij ons materiaal duidelijk aan het licht treedt. Het gebeurt herhaaldelijk dat de oorspronkelijke diagnose polyneuritis, voordat bloedonderzoek werd gedaan, of voordat het bloed duidelijke afwijkingen vertoonde, ogenblikkelijk veranderd werd in de diagnose gecombineerde strengziekte op het moment dat de haematologische veranderingen optraden, zonder dat in het neurologische syndroom enige wijziging viel te constateren.

Geval XVIII

Reg. No 12398. Vrouw van 48 jaar. Patiente klaagt sinds enkele jaren over een eigenaardig stijf gevoel in armen en benen. Bovendien had zij een geleidelijk toenemend gevoel van vermoeidheid in de benen. Bij omhoog tillen van de armen had zij ogenblikkelijk een loodzwaar en uiterst vermoeid gevoel. In aansluiting aan een influenza in het voorjaar van 1933, kreeg zij last van prikkelingen in de handen en in de voeten. Bovendien nam het vermoeidheidsgevoel in de benen toe en waren deze bij voortduring koud. Zij kreeg een pijnlijk gevoel in de linker schouder.

De eetlust is gering. Zij heeft last van duizeligheid en slapeloosheid. De mictie is frequent, de ontlasting is gewoonlijk dun.

Patiente heeft drie gezonde kinderen en heeft geen miskramen gehad. Van jongsaf is zij zeer zwak geweest en op 16-jarige leeftijd is zij reeds voor bloedarmoede behandeld.

Onderzoek: Patiente maakt geen zieke indruk. De huidkleur is niet anaemisch, de slijmvliezen zijn normaal geïnjiceerd. De beharing is normaal. Er zijn geen pathologisch gezwollen lymphklieren. De tong is beslagen, vochtig. Gebit: prothese.

Pols: 80, geen bijzondere kwaliteiten.

Bloeddruk: 145/85.

Aan hart en longen worden geen afwijkingen gevonden.

In het abdomen zijn geen parenchymateuze organen of tumoren te palperen.

Het bewustzijn is helder. Fundus oculi: b.z. normaal. Pupillen: rechts iets groter dan links, reageren goed op licht en convergentie. Oogbewegingen intact, geen nystagmus. Smaak op voorste en achterste gedeelte van de tong ongestoord. Aan de verdere hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Armen: de zenuwstammen zijn pijnlijk bij druk, vooral in de linker supra-claviculair groeve en in de sulcus bicipitalis sin. De kracht van de armen en handen is behoorlijk. Bij palpatie wordt een normale tonus van de spieren gevonden, bij passief bewegen blijkt de tonus iets aan de hoge kant te zijn. De armreflexen zijn gelijk en normaal. Aan de armen worden geen stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit en het diepe gevoel waargenomen.

Buikreflexen: rechts iets lager dan links.

Benen: de zenuwstammen zijn in geringe mate pijnlijk bij druk. De proef van Lasègue is b.z. negatief. Bij palpatie blijkt de tonus van de spieren normaal te zijn, bij passief bewegen van de benen wordt rechts iets meer weerstand gevoeld. De kracht van de benen is matig. De kniepeesreflexen zijn levendig, links hoger dan rechts. De Achillespeesreflexen zijn normaal, links iets hoger dan rechts. De voetzoolreflexen zijn niet fraai. Er is geen ataxie bij de kniehakproef. Aan de

benen worden geen stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, diepe gevoel en vibratiezin gevonden. De proef van ROMBERG is positief met vallen naar achteren. Het lopen is stijf, met kleine pasjes.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Luesreacties in het bloed: negatief.

Bij lumbale punctie wordt een druk van 150 mm gevonden. De proef van QUECKENSTEDT is normaal. Reactie van NONNE: spoor. Reactie van PANDY: spoor. Reductie: positief. Pleocytose: 12/3 per mm^3. Goudsolcurve: 01232.10000.

Basaal metabolisme: –19%.

De diagnose luidt: Hypothyreoidie en polyneuritis (met sterk functionele inslag).

Patiente wordt van 17/8–27/10 1938 opnieuw opgenomen. De toestand is ongeveer gelijk gebleven. Zij klaagt nog steeds over hinderlijke prikkelingen in handen en voeten.

Bij onderzoek wordt eenzelfde toestand gevonden als bij de vorige opname. Bovendien vindt men clavus, sousmammair, ovarie.

Bezinkingssnelheid: na 1 uur 10 mm.

Bloedbeeld: hgb. 82%, erythrocyten 3.930.000, kleurindex 1,05; leucocyten 5800, eos. 2%, segm.k. 64%, lymphoc. 27%, monoc. 7%.

Gefractioneerd maagonderzoek: nuchter: 0/4, na gebruik van 300 cc alcohol 5%: 0/4, 0/4, 0/2,5, 0/6, 0/7, 0/8.

Diagnose: gecombineerde strengziekte met hysterische superpositie.

In het bovenbeschreven geval zijn wij geneigd de klachten over paraesthesieën in de distale einden der extremiteiten terug te brengen op veranderingen in de periphere zenuwen, hetgeen in overeenstemming te brengen is met de pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Op grond van de waargenomen hypertonie, de normaal aanwezige peesreflexen en de minder fraaie voetzoolreflexen, is het bestaan van degeneraties in de pyramidebanen mogelijk. Duidelijke aanwijzingen voor een achterstrengdegeneratie bestaan niet. In het volgende geval menen wij naast de polyneuritis het bestaan van een aandoening der achterstrengen te mogen overwegen, terwijl daarbij pyramidebaansymptomen volkomen ontbreken.

Geval XIX

Reg. No 9996. Een 37-jarige, gehuwde vrouw, klaagt sinds vier maanden over doofheid in de beide handen, vooral in de toppen van de vingers. „Het is haar alsof de nagels van de vingers afstaan." De laatste weken heeft zij bovendien een doof gevoel in beide armen. Bij het lopen is zij onzeker en heeft zij een stijf gevoel in de knieën. Patiente heeft geen pijn in armen en benen, maar wel een voortdurend koud gevoel in de benen. De mictie is ongestoord. Defaecatie traag. Menstruatie regelmatig.

Onderzoek: Patiente is een goed gebouwde vrouw, die in geen enkel opzicht de indruk maakt van ziek te zijn. De huidkleur is normaal. In het gebit ontbreken verscheidene elementen en de overige zijn carieus. Tong: vochtig, niet beslagen, geen fibrillaire contracties. De smaak op het voorste en achterste gedeelte van de tong is intact. De pupillen reageren wat traag op licht, overigens geen bijzonderheden. De punten van Valleix zijn b.z. iets pijnlijk bij druk. Aan de overige hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Armen: de tonus van de spieren wordt bij palpatie en bij passief bewegen zeer laag gevonden. De kracht van beide armen is duidelijk afgenomen. De armreflexen zijn normaal. Bij de topneusproef wordt b.z. ataxie waargenomen. Sensibiliteit: de tastzin is aan de onderarmen licht gestoord, deze stoornis begint iets onder de ellebogen en neemt naar distaal toe. De pijnzin is licht gestoord aan de onderarmen met objectieve stoornissen aan de handen. De temperatuurzin is subjectief licht gestoord aan onderarmen en handen. De grenzen van de stoornissen in de verschillende kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit zijn zeer vaag. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de duimen gestoord te zijn. De stereognose is in beide handen licht gestoord, voorwerpen welke in de handen geplaatst worden, herkent zij pas na enkele minuten. De zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk.

Romp: de kracht van de lange rug- en buikspieren is afgenomen. De buikreflexen zijn b.z. aanwezig en gelijk.

Benen: de tonus van de spieren is bij palpatie en passief bewegen duidelijk verlaagd, de spieren voelen opvallend slap aan. De kracht van de benen is afgenomen. De kniepeesreflexen zijn met Jendrassik nog even op te wekken. De Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. De voetzoolreflexen zijn b.z. normaal. Bij de kniehakproef wordt b.z. een duidelijk ataxie waargenomen. Sensibiliteit: hypaesthesie aan beide benen en het onderste gedeelte van de buik. Pijnzin in hetzelfde gebied subjectief afgenomen, toenemend naar distaal. Temperatuurzin: subjectief gestoord aan de benen. De grenzen van de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit zijn zeer vaag. Diepe gevoel: duidelijk gestoord, het bewegen van de grote tenen wordt alleen bij grote excursies en dan nog met moeite waargenomen. Vibratiezin: b.z. zeer

duidelijk gestoord. De zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk. Proef van LASÈGUE b.z. negatief. Proef van ROMBERG sterk positief. Gang: atactisch, slepend.

Samenvatting

Op grond van de paraesthesieën, de paresen, de hypotonie, de verlaagde en opgeheven reflexen, de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, toenemend naar de peripherie, werd de diagnose gesteld op polyneuritis.

De behandeling werd ingesteld met salicyl en trypaflavine, doch bracht geen enkele verbetering. Tenslotte werd een septojodkuur gegeven, waarop patiente zeer goed reageerde; haar klachten verdwenen, de paretische verschijnselen namen af en zij voelde zich gezond en opgewekt. Na drie maanden werd zij, geheel vrij van klachten, ontslagen. De kracht in de benen was toegenomen, hoewel nog niet geheel normaal; de gang was nog enigszins onzeker.

Een jaar later werd patiente opnieuw opgenomen in de Kliniek. Sinds haar ontslag voelde zij zich zeer goed; het lopen bleef echter moeilijk, de gang was slepend; bovendien was zij spoedig vermoeid.

Een maand voor de opname ging haar toestand aanmerkelijk achteruit, zij werd meer en meer vermoeid, zodat zij tenslotte bij voortduring het bed moest houden. Zij was zo vermoeid, dat zij de armen niet kon oplichten. Zij kreeg een sterke behoefte aan slaap en de eetlust nam af. De paraesthesieën in de vingers keerden terug, maar niet in de benen. Gedurende de laatste week had zij veel last van hartkloppingen en was kortademig. Als zij de impuls tot urineren voelde, moest zij er snel bij zijn, anders was het haar niet mogelijk de urine op te houden.

Onderzoek: De toestand van patiente maakt een minder gunstige indruk dan bij de eerste opname. Zij ligt passief te bed. De gelaatskleur is anaemisch, evenals de slijmvliezen. De tong is glad. De milt is even palpabel. De temperatuur is voortdurend verhoogd, gem. 38°.

De neurologische verschijnselen zijn ongeveer gelijk gebleven, met uitzondering van thans duidelijk aanwezige kniepeesreflexen. De zenuwstammen zijn pijnlijk bij druk. Er zijn geen verschijnselen van stoornissen in de pyramidebanen.

Bloedbeeld: hgb. 46%, erythrocyten 1.830.000, kleurindex 1,28; leucocyten 5200. In het bloedbeeld normoblasten, megaloblasten, anisocytose, poikilocytose.

De in consult geroepen internist stelde de diagnose op pernicieuse anaemie. Op hetzelfde ogenblik werd de diagnose polyneuritis in gecombineerde strengziekte veranderd.

Dit geval demonstreert zeer duidelijk de rechtvaardiging van bovenstaande theoretische uiteenzetting. Bij volkomen ontbreken van pyramidebaan-verschijnselen is het verantwoord de zware paresen (de armen konden niet worden opgetild), terug te brengen op stoornissen in de periphere zenuwen. De acroparaesthesieën, de pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen, de stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit, toenemend naar de peripherie, rechtvaardigen het aannemen van een polyneuritische genese van deze symptomen, waardoor tevens een verklaring gegeven wordt voor de verlaagde peesreflexen in het begin van de ziekte. Op grond van de dreigende incontinentie is het mogelijk dat tevens degeneratiehaarden in de medulla aanwezig zijn, waarop ook de sensibele stoornissen op de romp wijzen. Ook al is een achterstrengstoornis in dit geval zeer waarschijnlijk, uit de neurologische symptomen kan deze niet met zekerheid worden afgeleid, noch de mate van deze stoornis worden bepaald.

In ons materiaal werd de vibratiezin in 70 gevallen gestoord gevonden, slechts in 1 geval werden geen stoornissen in de vibratiezin geconstateerd (geval XVIII, reg. no 12398, zie blz. 97).

Het diepe gevoel bleek in 64 gevallen gestoord te zijn, bij 7 patienten werd deze kwaliteit ongestoord gevonden. Van deze 7 gevallen bleek bij 2 patienten tevens de oppervlakte-sensibiliteit ongestoord te zijn. Bij de 5 overige patienten, waarbij geen stoornissen in het diepe gevoel werden gevonden, bleek de oppervlakte-sensibiliteit in mindere of meerdere mate gestoord te zijn. Eén dezer gevallen (geval VI, reg. no 13332) werd op blz. 55 uitvoerig beschreven, terwijl de uiterst belangrijke ziektegeschiedenis van geval XII, reg. no 13501 op blz. 75 volledig werd vermeld. Vanwege het belang dezer waarnemingen wordt nog een derde ziektegeschiedenis weergegeven:

Geval XX

Een 30-jarige man werd door mij in consult gezien in de Kliniek voor Interne Geneeskunde te Groningen. Patient klaagt sinds een jaar over vermoeidheid, welke langzaam is toegenomen. Bovendien wordt hij gehinderd door hoofdpijn en duizeligheid. Hij heeft prikkelingen en pijnlijkheid in de tong. 's Morgens bij het opstaan heeft hij vaak een doof gevoel in de vingers en de onderbenen. Hoewel de benen bij

het lopen spoedig vermoeid zijn, is hij niet onzeker geworden. De eetlust is matig. Patient is vermagerd. Er zijn geen klachten over mictie en defaecatie.

Uit de ziektegeschiedenis van de Kliniek voor Interne Geneeskunde werden de volgende bijzonderheden opgetekend:

De voedingstoestand is matig. De huidkleur is bleek. De slijmvliezen zijn matig geïnjiceerd.

Bloeddruk: 120/70.

De tong is glad, geen fibrillaire trekkingen. In het gebit veel defecten en caries.

Het sternum is pijnlijk bij druk.

Bloedbeeld: hgb. 44%, erythrocyten 1.510.000, gemiddelde diameter der erythrocyten 8,3 φ, leucocyten 1900, bas. 2%, eos. 3%, staafk. 2%, segm.k. 58%, lymphoc. 32%, monoc. 3%. Polychromasie, anisocytose, 2 megaloblasten.

Gefractioneerd maagonderzoek: histamine-refractaire achylie.

Urine: urobiline: ++, overigens geen afwijkingen.

Diagnose: pernicieuse anaemie.

Bij neurologisch onderzoek blijken de pupillen matig op licht en goed op convergentie te reageren. De oogbewegingen zijn intact, er is geen nystagmus. De punten van Valleix I en II zijn b.z. pijnlijk bij druk. Aan de overige hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Armen: bij palpatie van de spieren blijkt de tonus verlaagd te zijn. Er is pijn bij druk in de sulci bicipitales, links meer dan rechts. De kracht van de armen en handen is normaal. Er wordt geen ataxie bij de topneusproef gevonden. De armreflexen zijn laag.

Buik- en Cremasterreflexen: b.z. aanwezig en gelijk.

Benen: Proef van Lasègue b.z. (+). N. femoralis en N. ischiadicus b.z. pijnlijk bij druk, eveneens wordt pijn bij druk op de kuiten gevonden. Bij palpatie blijkt de tonus van de beenspieren verlaagd te zijn. De kracht van de benen is afgenomen. B.z. bestaat een geringe ataxie bij de kniehakproef, links meer dan rechts. Peesreflexen: de kniepeesreflexen zijn b.z. gelijk en normaal; de Achillespeesreflexen zijn opvallend laag; de rechter voetzoolreflex is normaal, links wordt geen fraaie voetzoolreflex gevonden. Reflex van Rossolimo b.z. negatief, reflex van Chaddock b.z. negatief. Proef van Romberg (+).

Lopen: enigszins onzeker.

Sensibiliteit: aan de armen worden geen stoornissen gevonden. Aan de benen wordt een subjectieve afname van de tastzin aan de voeten geconstateerd. Pijn- en temperatuurzin: intact. Vibratiezin iets afgenomen aan de benen. Diepe gevoel: intact.

Samenvatting

Bij een 30-jarige man, lijdende aan pernicieuse anaemie, wordt gevonden pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen,

b.z. positieve proef van Lasègue, verlaagde peesreflexen, geringe coördinatiestoornissen aan armen en benen, subjectieve afname van de tastzin aan de voeten, vibratiezin aan de benen licht gestoord.

Het diepe gevoel bij bewegen van de vingers bleek in 54 gevallen ongestoord te zijn, terwijl in 17 gevallen stoornissen in het diepe gevoel aan de bovenste extremiteiten werden gevonden. Wanneer men in rekening brengt dat aan de armen en handen de tastzin in 32, de pijnzin in 26 en de temperatuurzin in 22 gevallen gestoord werd gevonden, mag daaruit geconcludeerd worden dat aan de bovenste extremiteiten de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, de afwijkingen in het diepe gevoel en de vibratiezin kunnen overtreffen.

In 3 gevallen bestond een astereognose van de handen, in 5 gevallen bleek de herkenning van in de handen gegeven voorwerpen bemoeilijkt te zijn, in 6 gevallen was deze functie slechts licht gestoord.

Topognose, discriminatiezin, herkenning van op de huid geschreven cijfers, bleek in 33 gevallen gestoord te zijn, gewoonlijk aan de benen, in enkele gevallen opstijgend tot op de romp. In deze omstandigheden bleek het diepe gevoel ernstig te zijn getroffen, zodat bewegingen van de tenen, in enkele gevallen zelfs van de voeten, niet meer werden waargenomen.

De stoornissen in de motoriek

De motorische stoornissen, meer dan de afwijkingen in de sensibiliteit, zijn in de loop der jaren aanleiding geweest het neurologische beeld bij voorwaardelijke deficientie tot drie stadia terug te brengen. Deze verdeling wordt reeds aangetroffen bij Russell, Batten en Collier. Het eerste stadium wordt gekenmerkt door een lichte spastische paraplegie van de benen, met enige verhoging der peesreflexen, gecombineerd met geringe ataxie, lichte stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin en subjectieve vermindering der oppervlakte-sensibiliteit. In het tweede stadium treedt spasmus op, de peesreflexen zijn zeer hoog, soms met cloni, pathologische reflexen, terwijl de stoor-

nissen in coördinatie en sensibiliteit toenemen. In het derde stadium wordt de spastische paraplegie vervangen door een slappe verlamming met opgeheven peesreflexen, pathologische reflexen, zware coördinatiestoornissen, anaesthesie aan romp en benen en incontinentie der sphincteren.

Erkend kan worden dat in zeer veel gevallen de waargenomen pyramidebaan-verschijnselen een afdoende verklaring geven voor de paresen en als zodanig volkomen passen in het beeld van de gecombineerde strengziekte.

Geval XXI

Reg. No 16686. Man van 35 jaar. Een jaar geleden kreeg patient, tijdens de wintermaanden, een doof gevoel in de voeten, hetwelk toenam bij koude. In die tijd was het lopen nog ongestoord. De defaecatie was traag en de mictie bemoeilijkt, bij het urineren moest hij zich inspannen om de blaas ontledigd te krijgen. In de daarop volgende zomer had patient het gevoel weer geheel genezen te zijn. Twee maanden voor de opname kreeg hij een verlamd gevoel in het rechter been, hij kon het been niet goed meekrijgen. Overigens heeft hij geen bijzonderheden bemerkt. Geen doof gevoel en prikkelingen aan de handen, geen pijn in de benen. Patient heeft niet bemerkt dat hij onzeker is gaan lopen. Hij is altijd goed gezond geweest. Gehuwd, heeft twee kinderen, echtgenote heeft geen miskramen gehad.

Onderzoek: Patient blijkt in een zeer goede algemene toestand te verkeren. Huid en slijmvliezen zijn niet anaemisch. Het been- en spierstelsel is krachtig ontwikkeld. Het gebit bevat enkele carieuze elementen.

Tong: geen bijzonderheden.

Pols: 68, geen bijzondere kwaliteiten.

Bloeddruk: 160/95.

Aan hart, longen en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Hersenzenuwen: geen bijzonderheden.

Armen: geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Bij palpatie van de spieren wordt enige hypotonie gevonden. Spasmus bij passief bewegen. De kracht van de armen is normaal. De reflexen aan de armen zijn alle buitengewoon hoog, doch gelijk. De reflexen van Mayer en Léri zijn b.z. negatief. Er is geen ataxie bij de topneusproef. Bij onderzoek van de sensibiliteit worden geen afwijkingen gevonden.

Buikreflexen: rechts iets lager dan links.

Cremasterreflexen: b.z. gelijk.

Benen: geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Proef van Lasègue b.z. negatief. Bij palpatie van de spieren wordt duidelijke hypertonie waargenomen. Bij passief bewegen van de benen wordt

spasmus geconstateerd. Er is een matige parese van beide benen. De kniepeesreflexen zijn zeer hoog, rechts iets hoger dan links. De Achillespeesreflexen zijn b.z. zeer hoog. Kniecloni en voetcloni b.z. aanwezig. B.z. worden pathologische reflexen van BABINSKI, CHADDOCK en ROSSOLIMO gevonden. Bij onderzoek van de sensibiliteit blijken diepe gevoel en vibratiezin aan de benen gestoord te zijn. De discriminatiezin en de topognose zijn ongestoord. Bij het onderzoek van de tast- en de pijnzin worden aan de voeten enkele vergissingen gemaakt. De proef van ROMBERG is positief. Het lopen is spastisch-atactisch.

Lumbale punctie: druk 120 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij druk de halsvenen en bij persen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel gevonden. Reactie van NONNE: –. Reactie van PANDY: spoor. Reductie: +. Pleocytose: 3/3 per mm^3. Goudsolcurve: 02332.10000.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: na 1 uur 6 mm. Reacties van WASSERMANN en SACHS-GEORGI in het bloed negatief.

Bloedbeeld: hgb. 87 %, erythrocyten 3.300.000, kleurindex 1,3; leucocyten 6800, bas. 2 %, eos. 2 %, staafk. 1 %, segm.k. 48 %, lymphoc. 42 %, monoc. 5 %. Duidelijke anisocytose der erythrocyten, diameter der erythrocyten 9,2 φ, reticulocyten 1,08 ‰.

Gefractioneerd maagonderzoek: 0/25, 0/7, 0/5, 0/5, 0/10, 0/10, 0/4, 0/13, 0/7.

Samenvatting

Bij een 30-jarige man worden de volgende symptomen gevonden: Hypertonie, verhoogde peesreflexen, pathologische reflexen aan de armen. Hypertonie, spasmus, paresen, verhoogde peesreflexen, cloni, pathologische reflexen aan de benen. Lichte stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin met geringe coördinatiestoornissen bij het lopen. Pernicieuse anaemie.

Verhoogde peesreflexen aan de benen worden in een niet onbelangrijk percentage der gevallen in het begin der ziekte waargenomen, doch zeker niet in alle gevallen. COLLIER vond op 44 gevallen de peesreflexen aan de benen driemaal opgeheven en KINNIER WILSON meent dat verhoging van de peesreflexen regel is, doch dat nu en dan reflexopheffing één van de eerste verschijnselen is. Juist op het gebied der motorische stoornissen doen zich, bij een onbevangen beoordeling der waargenomen symptomen, grote moeilijkheden betreffende hun interpretatie voor. Men zou zich op het standpunt van UNGLEY en SUZMAN kunnen stellen, die bij hun beschouwing over het effect der

levertherapie bij gecombineerde strengziekte, van te voren al die gevallen hebben uitgeschakeld, waarbij klachten en verschijnselen voorkomen, welke niet restloos tot de strengziekte kunnen worden teruggebracht. Als zodanig worden door hen genoemd: paraesthesieën, anaesthesie aan de peripherie der extremiteiten, verlaging of opheffing der peesreflexen. Deze „onduidelijke" beelden, welke volgens hen gedeeltelijk moeten worden teruggebracht op een aandoening van het periphere zenuwstelsel, meenden zij buiten beschouwing te moeten laten. Een dergelijke beperking is met een onbevooroordeelde waardering der symptomen niet te verenigen.

Wanneer wij niets uitsluiten en de gevonden symptomen voor zichzelf laten spreken, worden wij op het terrein der motoriek voor problemen gesteld, meer dan op enig ander onderdeel van het veelvormige ziektebeeld der neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie. De symptomen kunnen zo sterk wisselen, dat het op grond daarvan reeds ongerechtvaardigd voorkomt de motorische stoornissen te gebruiken als basis voor een indeling in stadia. Juist op dit gebied is de opmerking van BREMER van betekenis: „Die Beziehungen zwischen Anatomie und Klinik sind so undurchsichtig wie bei fast keiner andere Rückenmarkserkrankung." Vooral BREMER en BODECHTEL hebben moeizame pogingen gedaan om de waargenomen tegenstrijdigheden anatomisch te duiden.

In het voorgaande werd reeds herhaaldelijk gewezen op de buitengewoon snel intredende vermoeidheid der patienten, ook in die gevallen waarbij geen afwijkingen in het bloedbeeld werden gevonden. Deze klacht doet aan myasthenie denken. Bij de minste inspanning treedt een ondragelijk gevoel van vermoeidheid in de benen en soms in alle extremiteiten op. NONNE heeft erop gewezen dat de paraesthesieën en de algemene motorische zwakte de eerste uitingen van een beschadiging van het zenuwstelsel zijn, veroorzaakt door de werking van het onbekende toxine. BODECHTEL vermeldt met nadruk de motorische insufficientie in het begin van de ziekte, waardoor iedere lichamelijke inspanning als een aanzienlijke krachtsprestatie wordt gevoeld. Reeds de gang, aldus BODECHTEL, is anders dan men bij ziekten met pyramidebaan-symptomen, zoals de multiple sclerose, kan

waarnemen. Bij de multiple sclerose doet zich de stijfheid in de benen vooral in het begin van de beweging gevoelen, is de patient eenmaal op gang gekomen, dan wordt het lopen geleidelijk iets beter. Bij de gecombineerde strengziekte blijft de gang vermoeid en slepend, „das Symptom des müden Ganges" (DEML).

BREMER heeft erop gewezen dat niet alleen de vermoeidheid, doch bovendien de paraesthesieën, bij inspanning toenemen. Deze snelle motorische zwakte kan niet het gevolg zijn van de anaemie, aangezien deze ook zonder afwijkingen in het bloed voorkomt. Tevens heeft deze auteur er op gewezen dat de verlamming der benen vaak intensiever is dan men op grond van de waargenomen pyramidebaan-verschijnselen zou verwachten. De oorzaak daarvan moet volgens BREMER in een beschadiging van de voorhoorncellen gezocht worden. Om aan deze veronderstelling kracht bij te zetten wordt vermeld dat in enkele gevallen verschijnselen van electrische ontaarding in de spieren worden gevonden.

Wij kunnen deze verklaring niet accepteren. Dat een voorhoornbeschadiging de oorzaak zou zijn van een, in het begin van de ziekte optredende parese, is zeer onwaarschijnlijk. Anatomische veranderingen in de voorhoornen, zo deze al voorkomen, zijn uiterst zeldzaam en verschijnselen van electrische ontaarding ontbreken in het eerste stadium volkomen.

Ook wij namen waar dat de paresen vaak ernstiger waren dan men, op grond van de pyramidebaan-symptomen, zou verwachten. De verklaring van deze tegenstrijdigheid moet grote moeilijkheden geven aan hen, die alle verschijnselen medullair willen duiden. Vooral wanneer blijkt dat de verlammingen toenemen naar de peripherie der extremiteiten, wanneer een spitsvoet onmiskenbaar aanwezig is (reg. no 14567), de dorsaalflexie van één (reg. no 16086) of van beide voeten gestoord is (reg. no 17424) en wanneer bij lichte paresen van boven- en onderarmen de knijpkracht van de handen tot 0 gereduceerd is (reg. no 13501). Dergelijke zware paresen, vooral aan de peripherie der extremiteiten, hebben meer overeenkomst met de motorische stoornissen zoals deze bij polyneuritis worden gevonden.

De tweede moeilijkheid bij de verklaring van de motorische

verschijnselen is het voorkomen van verlaagde of opgeheven peesreflexen in het begin van de ziekte. Reeds Minnich heeft, naar aanleiding van een door hem waargenomen geval, er op gewezen dat het opgeheven zijn der kniepeesreflexen, als enige neurologische afwijking, niet zonder meer beschouwd mag worden als een symptoom van een medullaire stoornis. Ook Mathieu vermeldt dat de peesreflexen aan de benen opgeheven kunnen zijn bij patienten, die overigens weinig neurologische afwijkingen hebben. Mathieu stelt als eis dat men de opgeheven peesreflexen pas dan terug mag brengen op een polyneuritis, wanneer tegelijkertijd geen diepe-gevoelstoornissen worden gevonden. Deze eis lijkt mij onjuist. Bij een degeneratie der periphere zenuwen zullen steeds stoornissen in de sensibiliteit gevonden worden. De vraag moet zo gesteld worden of in het begin van de ziekte, bij ontbreken of lichte stoornissen in het diepe gevoel, verlaging of opheffing der peesreflexen voorkomt. In ons materiaal komen 14 gevallen voor waarbij, in het begin van de ziekte, bij geringe of niet aantoonbare stoornissen in het diepe gevoel, verlaging of opheffing der peesreflexen werd geconstateerd. Vier van deze gevallen werden reeds beschreven (geval VI, XII, XVI, XX). Gezien het belang van deze waarneming zullen hier twee andere gevallen uitvoerig beschreven worden:

Geval XXII

Reg. no 12534. Man 48 jaar. Patient klaagt sinds drie jaar over een vermoeid gevoel in beide bovenbenen. Anderhalf jaar geleden kreeg hij een tintelend en prikkelend gevoel in de vingertoppen van beide handen: „het was alsof de toppen van de vingers bevroren waren”. Hij trommelde 's avonds met de vingertoppen op de tafel „om het bloed er weer in te krijgen”. Een jaar geleden kreeg hij pijn in beide kuiten, welke geleidelijk naar boven trok tot in de bovenbenen. Enige maanden later werd hij pijnlijk over het gehele lichaam, vooral bij aanraken, zodat hij de volgende dag nog voelde waar hij aangeraakt was. In dezelfde tijd kreeg hij een hinderlijk gevoel van koude in de onderbenen. Hij droeg geregeld vier, soms vijf onderbroeken, zonder dat de benen warm werden. Bovendien kreeg hij een tintelend en prikkelend gevoel in de onderste extremiteiten. In verband met deze klachten heeft hij acht weken geleden zijn huisarts bezocht, die hem voor de pijn in de benen behandelde met mierenzuur-injecties. Dit

gaf geen verbetering, terwijl hij tevens bemerkte dat de kracht in armen en benen geleidelijk verminderde. Hij begon slingerend te lopen. De vermoeidheid in de benen nam zo toe dat hij een uur moest lopen over een weg die hij vroeger in een kwartier aflegde. Sinds het laatste half jaar blijven de klachten ongeveer gelijk.

Patient heeft geen last van hoofdpijn. Geen duizeligheid. De eetlust is goed. Geen tongpijnen. Mictie en defaecatie zijn ongestoord. Tevoren heeft hij steeds een goede gezondheid genoten.

Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk. Hij is een flink gebouwde man, met een bleek-gele gelaatskleur. De slijmvliezen zijn anaemisch.

Gebit: caries, defecten en pyorrhoe.

Tong: aan de randen glad, geringe tremores.

Pols: 72, geen bijzondere kwaliteiten.

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Pupillen: gelijk, reageren goed op licht en convergentie.

Fundus oculi: geen afwijkingen. Gezichtsvelden intact.

Visus: O.D. 6/6, O.S. 5/6. Oogbewegingen intact, in uiterste standen wordt een instelnystagmus gezien.

Gehoor: links afgenomen. Smaak van de tong: intact.

Armen: geen pijn bij druk op de zenuwstammen. Bij palpatie en passief bewegen wordt een hypotonie geconstateerd. De kracht van beide armen en handen is duidelijk afgenomen. De armreflexen zijn normaal, links gelijk rechts. B.z. geringe ataxie bij de topneusproef, links meer dan rechts.

Buikreflexen: links lager dan rechts. Cremasterreflexen: b.z. gelijk.

Benen: N. ischiadicus b.z. pijnlijk bij druk. N. femoralis d. pijnlijk bij druk. Pijnlijk bij druk op alle botten en op de kuiten. Bij palpatie en passief bewegen wordt hypotonie waargenomen. De kracht van de benen is duidelijk afgenomen. De kniepeesreflexen zijn b.z. gelijk, doch laag. Achillespeesreflexen b.z. opgeheven. Voetzoolreflexen: b.z. normaal. Bij de kniehakproef wordt b.z. enige ataxie waargenomen, links meer dan rechts.

Sensibiliteit: aan armen en handen worden geen stoornissen in de sensibiliteit waargenomen. Aan de benen blijkt het diepe gevoel ongestoord te zijn. De vibratiezin aan de benen is afgenomen. Er is hyperalgesie en hyperaesthesie over het gehele lichaam. Tastzin: hypaesthesie aan de benen, toenemend naar distaal. Proef van Romberg: zwak positief. Lopen in geringe mate onzeker, de onzekerheid bij het lopen neemt na enige tijd toe.

Bloedbeeld: hgb. 65 %, erythrocyten 2.200.000, kleurindex 1,5; leucocyten 5450, eos. 1 %, myeloc. 1 %, staafk. 2 %, segm.k. 66 %, lymphoc. 30%. Anisocytose, polychromasie, poikilocytose, 4 normoblasten.

Urine: geen afwijkingen.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur.

Samenvatting

Een 48-jarige patient heeft klachten over paraesthesieën in de extremiteiten en een hinderlijk gevoel van koude in de benen, pijnlijkheid in de extremiteiten en overgevoeligheid van het gehele lichaam.

Bij onderzoek wordt gevonden pijn bij druk op de zenuwstammen, hypotonie der spieren, paresen, verlaagde peesreflexen, lichte coördinatie-stoornissen met lichte stoornissen in de vibratiezin en hypaesthesie aan de onderbenen en voeten. Pernicieuse anaemie.

Geval XXIII

Reg. No 4368. Vrouw van 58 jaar. Patiente wordt sedert twee jaar behandeld voor haar pernicieuse anaemie met leverinjecties. Sinds enige weken wordt zij gehinderd door een doof gevoel en prikkelingen in de vingers, in de onderbenen en de voeten. Ook is het lopen de laatste weken onzeker geworden. Zij heeft een pijnlijk gevoel in de rug en in beide benen. Overigens heeft zij geen klachten. De eetlust is goed. Geen tongpijn. Mictie en defaecatie zijn ongestoord.

Patiente heeft sinds 27 jaar hoofdpijn, doch is overigens nooit ziek geweest.

Onderzoek: Bij intern onderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

Hersenzenuwen: geen afwijkingen.

Armen: geen afwijkingen.

Buikreflexen: b.z. gelijk.

Benen: de proef van Lasègue is links zwak positief. De N. ischiadicus is b.z. pijnlijk bij druk. De kuiten zijn zeer pijnlijk bij druk. Bij palpatie en passief bewegen wordt een normale tonus gevonden. Er is een parese van beide benen. De kniepeesreflexen zijn b.z. gelijk, doch zeer laag. De Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. B.z. normale voetzoolreflexen. Coördinatie: b.z. geringe ataxie bij de kniehakproef. Sensibiliteit: diepe gevoel b.z. licht gestoord. Vibratiezin: b.z. eveneens licht gestoord. Tastzin: hypaesthesie van halverwege de onderbenen af, toenemend naar distaal. Pijn- en temperatuurzin: intact. Proef van Romberg: zwak positief. Lopen in lichte mate onzeker.

Bloedbeeld: hgb. 97%, erythrocyten 4.430.000, kleurindex 1,1; gemiddelde diameter der erythrocyten 7,2 φ, leucocyten 5500; bas. 0%, eos. 4%, myeloc. 0%, jeugdv. 0%, staafk. 4%, segm.k. 65%, lymphoc. 25%, monoc. 2%. Anisocytose en poikilocytose.

Samenvatting

Een 58-jarige patiente, die sinds twee jaar behandeld wordt met lever wegens pernicieuse anaemie, klaagt sinds enkele weken over paraesthesieën en pijnlijkheid in de extremiteiten en enige onzekerheid bij het lopen.

Bij onderzoek wordt gevonden pijn bij druk op de zenuwstammen aan de benen, paresen, lichte coördinatiestoornissen, verlaagde kniepeesreflexen, opgeheven Achillespeesreflexen, lichte stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin met hypaesthesie aan de onderbenen.

Bielschowsky meent dat de verlaagde peesreflexen niet met zekerheid zijn te localiseren. Ik ben geneigd de verlaging en opheffing der peesreflexen in het beginstadium in verband te brengen met de klachten over paraesthesieën en pijnen, met de pijn bij druk op de zenuwstammen, de paresen zonder pyramidebaan-symptomen, en te duiden als een gevolg van de degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen.

Ter verklaring van het verdwijnen der peesreflexen, hebben Bremer en Bodechtel gewezen op de degeneratie der endogene vezels in het myelum, waardoor de primaire reflexboog wordt onderbroken. In hun praeparaten werd met de Marchi-kleuring een degeneratie gezien van de vezels der achterwortels, welke naar de voorhoorncellen gaan. Zonder aan de juistheid van deze waarneming te twijfelen, blijft het de vraag of de verlaagde en opgeheven peesreflexen, in het begin van de ziekte, door een degeneratief proces in de centrale grauwe massa van het ruggemerg aannemelijk kan worden gemaakt. ,,The abolition of the deep reflexes on the basis of a cord lesion is difficult to explain. The cord is first affected in its middle third, yet it is by no means uncommon to find the ankle jerks disappearing early in the disease. These points suggest that the interruption of the reflex arc does not take place in the cord or posterior root, but in the peripheral nerve" (McAlpine).

Het is mogelijk dat de degeneratie der endogene vezels verantwoordelijk is voor de overgang van spastische paraplegie in slappe verlamming, met opheffing der peesreflexen, in het derde stadium. Doch dan wordt een geheel ander beeld gevonden,

waarbij een spastische paraplegie voorafgaat, doch tevens zware stoornissen in alle kwaliteiten der oppervlakte-sensibiliteit aan romp en benen en verlamming der sphincteren. Van dit stadium werden in ons materiaal drie gevallen gevonden.

Geval XXIV

Reg. No 13369. Een manlijke patient van 59 jaar, is drie jaar geleden, in aansluiting aan huiselijke moeilijkheden, zwaarmoedig geworden, met prikkelbaarheid en tobben over kleinigheden. In die tijd werd hij bovendien bij de minste inspanning spoedig vermoeid en het viel de familieleden op dat hij een bleke kleur kreeg. Twee jaar geleden begon hij slingerend te lopen. Door de huisarts werd hem aangeraden lever te gebruiken, waardoor hij geleidelijk herstelde en zijn werk weer kon hervatten. Omdat hij zich goed gevoelde heeft hij gedurende een jaar geen lever gebruikt. Daarna werd de toestand weer minder, de eetlust verdween en het lopen werd steeds bezwaarlijker. Opnieuw werd een dieet met lever ingesteld, waardoor zijn toestand weer verbeterde, doch drie weken voor de opname kon hij de lever niet meer verdragen. Zijn toestand is toen in enkele weken snel achteruit gegaan. Het lopen werd onmogelijk, waardoor hij bij voortduring het bed moest houden. Hij werd incontinent voor urine en kreeg een open plek aan de stuit.

Onderzoek: Patient blijkt compos mentis te zijn. Hij maakt een zeer zieke indruk en ligt passief te bed. De temperatuur is verhoogd.

De huid is bleek-geel met enige cyanose. Aan voeten en onderbenen is oedeem waar te nemen. Er is een grote en diepe decubitus aan de nates, waardoor het gehele sacrum bloot ligt. Eveneens wordt een decubitus aan beide hielen gevonden. De slijmvliezen zijn slecht geïnjiceerd.

Het gebit is zeer carieus. De tong is glad en rood.

Pols: 112 per minuut, klein, symmetrisch en synchroon. De ademhaling is frequent, 24 per minuut.

Het hart is licht gedilateerd, de linker grens bevindt zich even buiten de mamillairlijn. Overigens worden aan het hart geen afwijkingen gevonden.

Longen: bij percussie geen afwijkingen, bij auscultatie worden verspreide bronchitische geruisen waargenomen.

Abdomen: geen bijzonderheden, lever en milt zijn niet palpabel.

Bij neurologisch onderzoek valt op de langzame en zachte spraak. Aan de hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Armen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De tonus van de armspieren is normaal en bij passief bewegen wordt geen spasmus waargenomen. De kracht van de armen is duidelijk afgenomen. De armreflexen zijn verhoogd, doch b.z. gelijk.

De reflexen van MAYER en LÉRI zijn afwezig. Er is b.z. een duidelijke ataxie bij de topneusproef.

Buik- en Cremasterreflexen: opgeheven.

Benen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. Proef van LASÈGUE b.z. negatief. De spieren van de benen zijn opvallend hypotoon, eveneens bij passief bewegen. Er is een zware paraparese, de benen kunnen slechts even van de onderlaag opgetild worden. De kniepeesreflexen zijn opgeheven, eveneens de Achillespeesreflexen. Bij bestrijken van de voetzolen wordt geen reactie waargenomen. Door de paraparese is de kniehakproef niet uitvoerbaar.

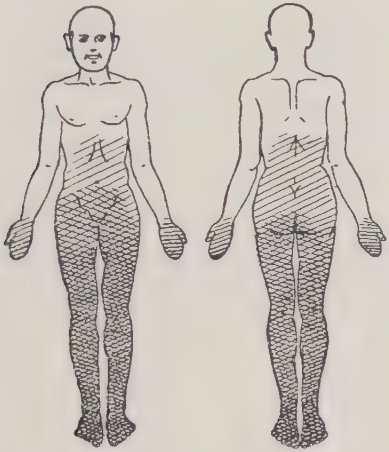


Fig. 5 Tastzin

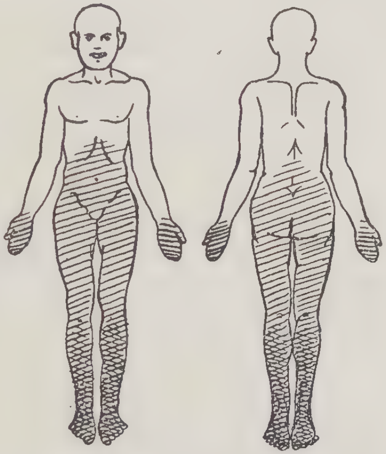


Fig. 6 Pijn- en temperatuurzin

Sensibiliteit: de tastzin is subjectief afgenomen aan de handen, eveneens de pijnzin. De tastzin is gestoord van tweevingerbreed boven de ribbenboog af. Op de onderbuik en de beide benen wordt anaesthesie gevonden. De pijn- en temperatuurzin zijn eveneens gestoord van tweevingerbreed boven de ribbenboog af, met objectieve stoornissen aan de onderbenen (fig. 5 en 6). Er zijn lichte stoornissen in vibratiezin en diepe gevoel aan handen en armen, de vibratiezin aan de benen is opgeheven. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de tenen volkomen gestoord te zijn. Discriminatiezin en topognose zijn aan buik en benen gestoord. Incontinentia urinae et alvi.

Urine: alb.: spoor, red.: spoor, urobilinogeen: +, sediment: zeer veel leucocyten, enkele erythrocyten en korrelcylinders.

Bloedsuiker (nuchter): 0/100 mg%; na 50 g glucose: 0/168, 0/166, 0/196, 0/179, 0/135 mg%.

Bloedbeeld: hgb. 57%, erythrocyten 2.040.000, kleurindex 1,42;

leucocyten 7300; bas. 0%, eos. 2%, myeloc. 2%, jeugdv. 1%, staafk. 12%, segm.k. 49%, lymphoc. 33%, monoc. 1%. Polychromasie, anisocytose en poikilocytose, normoblasten, promyelocyten en plasmacellen.

Gefractioneerd maagonderzoek: 0/16, 0/10, 0/13, 0/12, 0/11, 0/11, 0/11, 0/9, 0/9, 0/13.

Samenvatting

Bij een patient, die waarschijnlijk reeds drie jaar lijdende is aan pernicieuse anaemie, en in die tijd onregelmatig lever per os heeft gebruikt, worden de volgende neurologische afwijkingen gevonden:

Paresen van de armen, met verhoogde reflexen, coördinatiestoornissen, stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin en subjectieve stoornissen in tast- en pijnzin aan de handen. De buik- en cremasterreflexen zijn opgeheven. Aan de benen wordt een zeer zware paraparese gevonden met opgeheven peesreflexen, zware stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin, stoornissen in discriminatiezin en topognose op de buik en benen, stoornissen in tast-, pijn- en temperatuurzin, segmentaal begrensd ter hoogte van de ribbenboog, in intensiteit toenemend naar distaal. Incontinentia urinae et alvi.

In vroeger jaren, toen de levertherapie nog niet was ingevoerd, of niet intensief genoeg werd toegepast, kwam men dergelijke beelden af en toe tegen. Het kon toen voorkomen dat men, het verloop volgend, de overgang van het spastische stadium met verhoogde reflexen in een slappe verlamming met opgeheven peesreflexen kon waarnemen. Thans zijn deze beelden zeldzaam geworden, waarschijnlijk dank zij de intensieve therapie. Vindt men nu in het derde stadium een slappe verlamming met opgeheven peesreflexen, dan is de vraag vaak niet met zekerheid te beantwoorden of een spastisch stadium tevoren aanwezig was en alleen op die grond mag een degeneratie der endogene vezels worden overwogen.

In ons materiaal werd het bovenbeschreven beeld drie maal waargenomen. In drie andere gevallen waren de knie- en Achillespeesreflexen opgeheven, bij zware stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin, topognose en discriminatiezin, doch de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit reikten niet tot op de

romp en incontinentie der sphincteren was niet aanwezig. Wanneer wij de reflex-afwijkingen in getallen uitdrukken, worden de volgende verhoudingen gevonden:

	normaal	verhoogd	verlaagd	opgeheven
Armreflexen	30 (42 %)	20 (28 %)	20 (28 %)	1 (2 %)
Kniepeesreflexen	2 (2,8 %)	33 (46,2 %)	21 (29,4 %)	15 (22 %)
Achillespeesreflexen	6 (9 %)	14 (19,6 %)	17 (23,8 %)	34 (47,6 %)

De voetzoolreflexen werden in 30 gevallen normaal gevonden. In 41 gevallen waren pathologische voetzoolreflexen aanwezig, gewoonlijk de reflexen van BABINSKI en CHADDOCK, in enkele gevallen de pathologische reflexen van ROSSOLIMO en OPPENHEIM. Niet steeds waren beide voetzoolreflexen pathologisch, op welke asymmetrie ook door BROUWER gewezen is.

De veranderingen in de electrische prikkelbaarheid der spieren

In de Nederlandse literatuur werden door DE JONG en COENEN verschijnselen van ontaarding bij electrisch onderzoek der spieren gevonden, voornamelijk bestaande in een verminderde prikkelbaarheid voor faradische en galvanische stroom, met trage contracties.

Veranderingen in de electrische prikkelbaarheid der spieren zijn zeldzaam. TRÖMNER is de mening toegedaan dat de electrische prikkelbaarheid in enkele gevallen quantitatief is verminderd. MATHIEU vermeldt de vermindering der faradische prikkelbaarheid, soms een verlaging van de galvanische prikkelbaarheid en slechts zelden een omkering van de formule. Zelfs in die gevallen waarbij, op grond van het klinische beeld, het uitsluitend bestaan van een polyneuritis moest worden aangenomen (geval XI, reg. no 13297), werd alleen gevonden een iets verlaagde prikkelbaarheid voor de faradische stroom. In één geval werd deze verlaagde prikkelbaarheid voor de faradische stroom gecombineerd gevonden met een verlangzaamde contractie bij galvanische prikkeling van de M. tibialis ant. sin. (reg. no 14567). In het op blz. 164 van dit proefschrift beschreven geval van hyperchrome anaemie met neurologische afwijkingen na

maagresectie, werden in de spieren van beide onderbenen verschijnselen van partiële ontaarding gevonden, in de vorm van verminderde prikkelbaarheid en wormvormige contractie. Bovendien werd in de M. tibialis ant. sin. een omkering van de contractie-formule geconstateerd. Ook in reg. no 3927 werd in de spieren van de onderbenen, naast een verminderde prikkelbaarheid voor de faradische stroom, een wormvormige contractie met omkering van de contractie-formule bij galvanische prikkeling gevonden.

Geval XXV

Een vrouw van 51 jaar werd door mij in consult gezien in de Kliniek voor Interne Geneeskunde te Groningen.

Anderhalf jaar geleden had zij een influenza doorgemaakt. Sindsdien klaagde zij over enorme vermoeidheid. Bovendien werd zij gehinderd door hartkloppingen, doch was niet kortademig en had geen last van dikke benen. Zij was vaak duizelig en klaagde over oorsuizen. Aan de armen had zij een doof gevoel tot aan de ellebogen. De handen waren of erg koud, of erg warm en in het laatste geval had zij pijn door de branderigheid. De handen waren soms zo heet, dat het was alsof er vuur in zat. Aan de benen had zij een doof en prikkelend gevoel tot aan de knieën. De kracht van de armen en benen was afgenomen en het lopen was onzeker geworden. De eetlust was slecht. Urineren en ontlasting geen bijzonderheden.

Onderzoek: Patiente maakt een zieke indruk, zij ziet er slecht uit. De huidkleur is bleek. Er is een spoor praetibiaal oedeem. De slijmvliezen zijn slecht geïnjiceerd. De tong is glad, atrophisch, rood aan de punt.

Gebit: pyorrhoea alveolaris, caries, defecten.

Pols: 88 per minuut, normaal van vulling en spanning, synchroon, symmetrisch.

Bloeddruk: 135/80.

Het sternum is pijnlijk bij druk. Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

Armen: de zenuwstammen zijn supra-claviculair en in beide sulci bicipitales zeer pijnlijk bij druk. De handen voelen warm aan en de huid van de vingers is glad. De spieren van de onderarmen zijn hypotoon. De spieren van de onderarmen en de kleine handspieren zijn duidelijk paretisch. Bij knijpen van de handen wordt pijn in de polsgewrichten aangegeven. De armreflexen zijn b.z. duidelijk aanwezig, gelijk. Sensibiliteit: astereognose van beide handen. Tastzin: hypaes-

thesie van de polsen af, toenemend naar distaal met anaesthesie aan de vingers. Pijnzin: hypalgesie van de polsen af. Temperatuurzin: objectief gestoord aan de handen. De vibratiezin is gestoord aan onderarmen en handen. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers gestoord te zijn.

Buikreflexen: aanwezig, doch laag.

Benen: kuiten en kniekuilen zijn pijnlijk bij druk. De tonus van de beenspieren is normaal. Er is een zware parese van beide benen, vooral van de extensoren van beide voeten. Kniepeesreflexen: laag, doch gelijk. Achillespeesreflexen: rechts aanwezig, links een spoor. De voetzoolreflexen zijn normaal volgens STRÜMPELL. Sensibiliteit: tastzin: hypaesthesie van de knieën af, met anaesthesie aan beide voeten. Pijnzin: hypalgesie aan de onderbenen, hyperalgesie aan de voeten. Temperatuurzin: thermhypaesthesie van de knieën af. Bij onderzoek van het diepe gevoel blijkt het bewegen van de tenen b.z. niet te worden waargenomen. Vibratiezin aan de benen duidelijk gestoord. Proef van ROMBERG sterk positief. Lopen: atactisch.

Electrisch onderzoek:

Bovenste extremiteiten:

M. inteross. dors. I: prikkelpunt verplaatst naar distaal. Langzame contractie. Kath. sl. contr.: 6 mA, An. sl. contr.: 6,5 mA.

M. inteross. dors. II: prikkelpunt verplaatst naar distaal. Langzame contractie. An. sl. contr.: 4 mA, Kath. sl. contr.: 4 mA.

M. adduct. poll.: verlangzaamde contractie. An. sl. contr.: 7 mA, Kath. sl. contr.: 5 mA.

M. extensor poll. brev.: geen veranderingen in de electrische prikkelbaarheid.

Onderste extremiteiten:

M. inteross. dors. I: prikkelpunt verplaatst naar distaal. Langzame contractie. An. sl. contr.: 10 mA, Kath. sl. contr.: 10 mA.

M. inteross. dors. II: prikkelpunt verplaatst naar distaal. Langzame contractie. An. sl. contr.: 10 mA, Kath. sl. contr.: 10 mA.

Bloedbeeld: hgb. 50%, erythrocyten 1.970.000, kleurindex 1,5; gemiddelde diameter der erythrocyten 7,7 φ; bas. 1 %, eos. 1 %, segm.k. 73 %, lymphoc. 22 %, monoc. 3 %. Anisocytose, poikilocytose, polychromasie, megalocyten, 1 normoblast.

Samenvatting

Bij een patient, lijdende aan pernicieuse anaemie, met klachten over paraesthesieën in armen en benen, geringe vaso-vegetatieve stoornissen in de handen, worden de volgende neurologische afwijkingen gevonden:

Pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen, hypotonie van de

spieren van de onderarmen, paresen van armen en benen met verlaagde peesreflexen en normale voetzoolreflexen, coördinatiestoornissen, astereognose van de handen, objectieve stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, diepe gevoel en vibratiezin aan armen en benen. Bovendien worden bij electrisch onderzoek duidelijke verschijnselen van ontaarding in de kleine hand- en voetspieren gevonden.

In enkele gevallen wordt aan de kleine handspieren en aan de spieren van de onderbenen atrophie waargenomen. Bij twee patienten werd een duidelijke atrophie van de kleine handspieren gevonden (reg. no 17424 en 19859). In een derde geval waren niet alleen atrophieën van de kleine handspieren aanwezig, doch waren de spieren van de onderbenen zo sterk atrophisch dat men op het eerste gezicht de indruk kreeg met een resttoestand na poliomyelitis te maken te hebben.

Geval XXVI

Reg. No 14567. Man van 68 jaar. Een jaar geleden kreeg patient, tijdens zijn werkzaamheden op het land, plotseling een branderig gevoel in de voeten. Dit branderige gevoel was zo hevig dat hij meende dat het stro in de klompen in brand stond. Reeds enige maanden tevoren had hij af en toe last van dove voeten gehad. Dit bleef dan enige dagen bestaan, om daarna vanzelf weer te verdwijnen. Sinds het heftig branderige gevoel in de voeten is opgetreden, zijn ook andere bezwaren gekomen en geleidelijk toegenomen. De benen werden zwakker en hij begon slingerend te lopen. Het dove en prikkelende gevoel steeg op tot aan de knieën. Tenslotte kon hij niet meer lopen en moest hij van het bed in een ligstoel gedragen worden. Hij werd bovendien gehinderd door heftige pijn in de benen, waardoor hij 's nachts niet kon stilliggen en de slaap gestoord was. Ook kreeg hij last van de vingers, een doof gevoel in de vingertoppen alsof er geen bloed meer in zat. De handen werden geleidelijk aan zo doof dat hij niet meer in staat was een knoop vast te maken. Hij heeft geen last van pijn in de armen en de kracht is niet afgenomen. In de laatste jaren heeft hij wel eens een kriebelig gevoel in de punt van de tong gehad, het was alsof er een zweertje op zat. Warm eten was hem pijnlijk aan de tong.

Patient heeft geen last van hoofdpijn, doch klaagt sinds drie à vier maanden over duizeligheid. Hij is niet vergeetachtig geworden, doch wel prikkelbaar.

Af en toe kon hij plotseling niet urineren, hij moest dan lang persen. Geen incontinentie.

De eetlust is goed. De ontlasting is traag.
Vroeger is patient nooit ziek geweest.

Onderzoek: Patient maakt een vervallen indruk. Hij is mager. De gelaatskleur is bleek. De huid is droog met een enigszins gele tint. De slijmvliezen zijn matig geïnjiceerd. Op het mondslijmvlies zijn kleine bloedinkjes waar te nemen. Het gebit is grotendeels geëxtraheerd. De tong is glad. De bloedvaten zijn verhard en enigszins geslingerd.

Pols: 75 per minuut, geen bijzondere kwaliteiten.

Bloeddruk: 120/70.

Aan hart en longen worden geen afwijkingen gevonden.

In het abdomen zijn geen parenchymateuze organen en geen tumoren palpabel.

Genitaliën: links hydrocele testis.

Neurologisch onderzoek: het oogspiegelen is niet mogelijk door b.z. cataracta lentis. V.O.D.S. 5/30. Pupillen: b.z. gelijk, reageren goed op licht en convergentie. Oogbewegingen intact, geen nystagmus. Reuk: b.z. intact. Smaak tong: de smaak van het voorste gedeelte van de tong is opgcheven, van het achterste gedeelte zeer slecht. Gehoor: b.z. duidelijk afgenomen. Aan de verdere hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Armen: atrophie van de linker onderarm. Ingezonken spatiae interossei van beide handen en duidelijke atrophie van beide duimmuizen. Geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De tonus van de spieren aan armen en handen is verlaagd. De kracht van armen en handen is licht verminderd. Er is b.z. een matige ataxie bij de topneusproef. De reflexen aan de armen zijn laag, links lager dan rechts. De reflexen van Mayer en Léri zijn b.z. aanwezig.

Benen: omvang van rechter bovenbeen 45,3 cm, van linker bovenbeen 45,8 cm, van rechter onderbeen 29,7 cm, van linker onderbeen 28,7 cm. Van de knieën af is een duidelijke atrophie waar te nemen van alle spieren van de onderbenen. De onderbenen zijn zeer dun en gelijken op extremiteiten met de restverschijnselen van poliomyelitis. De tonus van de spieren aan de onderbenen is zeer laag. Bij passief bewegen van de benen wordt een lichte spasmus waargenomen. Links is een spitsvoet aanwezig. Er is duidelijke pijnlijkheid bij druk op de Nn. femorales en ischiadici. De proef van Lasègue is b.z. positief. De kracht van de benen is sterk verminderd, links meer afgenomen dan rechts. Er is een paralyse van de M. tibialis anterior sin. en een parese van de dorsaalflectoren van de rechter voet. Paresen van de flexoren en extensoren van de tenen. Kniepeesreflexen hoog, rechts hoger dan links. Achillespeesreflexen opgeheven. Geen knie- en voetcloni. Rechts wordt een zwakke reflex van Babinski gevonden, links een duidelijke Babinski. Oppenheim rechts positief.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn subjectief gestoord aan de vingers, aan de onderbenen van de knieën af, met objectieve

stoornissen voor alle kwaliteiten aan de voeten (fig. 7). Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers gestoord te zijn. Eveneens zijn zware stoornissen in het diepe gevoel aan de benen aanwezig, zodat zelfs het bewegen van de voeten niet wordt waargenomen. De vibratiezin is gestoord aan armen en benen. Discriminatiezin en topognose zijn gestoord van de umbilicus af. De stereognose is aan beide handen licht gestoord.

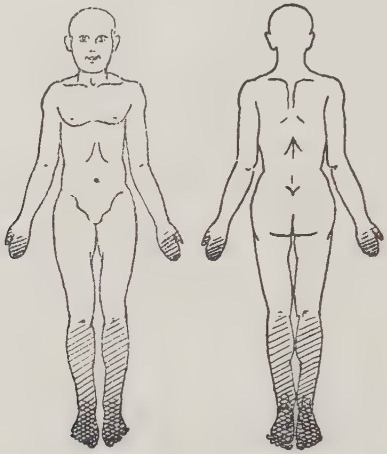


Fig. 7

Electrisch onderzoek:

M. extensor poll. d. et sin.: faradisch verminderd prikkelbaar, galvanisch prikkelbaar bij 6 mA, langzame contractie, K.sl.C. > A.sl.C.

M. tibialis anterior d.: faradisch verminderd prikkelbaar, galvanisch prikkelbaar bij 5 mA, snelle contractie, K.sl.C. > A.sl.C.

M. tibialis anterior sin.: faradisch verminderd prikkelbaar, galvanisch prikkelbaar bij 5 mA, verlangzaamde contractie, K.sl.C. = A.sl.C.

Mm. extensor dig. brevis: galvanisch prikkelbaar bij 2,5 mA, snelle contractie, K.sl.C. > A.sl.C.

Urine: alb. –, gluc. –, urobiline: ++, sediment: geen afwijkingen.

De luesreacties in het bloed zijn negatief.

Bloedbeeld: hgb. 78 %, erythrocyten 2.820.000, leucocyten 4100, gemiddelde diameter der erythrocyten 8,4 φ, segm.k. 72 %, lymphoc. 25 %, monoc. 3 %.

Gefractioneerd maagonderzoek: 0/10, 0/2, 0/2, 0/2, 0/2, 0/2. Pepsine: –. Lebferment: –.

Lumbale punctie: druk 90 mm. Bij druk op de halsvenen en bij persen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel gevonden. Reactie van Nonne: negatief. Reactie van Pandy: spoor. Cellen: 5/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00000.00000.

Samenvatting

Bij een 68-jarige man worden de volgende verschijnselen gevonden:

Gladde tong, met opgeheven smaakfunctie. Hypotonie van de armspieren en atrophie van de kleine handspieren. Paresen en ataxie van de armen. Verlaagde armreflexen. Pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen en dubbelzijdig positieve proef van Lasègue. Atrophie en hypotonie van de spieren van de onderbenen. Zware paresen van de benen, vooral van de dorsaalflectoren van voeten en tenen, met spitsvoet links. B.z. zware ataxie bij de kniehakproef. Verhoogde, doch ongelijke kniepeesreflexen en opgeheven Achillespeesreflexen. Pathologische reflexen. Stoornissen in alle kwaliteiten van de oppervlakte-sensibiliteit aan vingers en onderbenen. Ernstige stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin, topognose en discriminatiezin. Lichte verschijnselen van electrische ontaarding. Hyperchrome anaemie. Achylia gastrica.

In dit geval zijn alle verschijnselen verenigd welke boven beschreven werden. De symptomatologie is alleen te begrijpen wanneer men, naast de gecombineerde strengziekte, een ernstige degeneratie der periphere zenuwen aanneemt.

Stoornissen in mictie en defaecatie

De stoornissen in de innervatie van de blaas kunnen reeds in het begin aanwezig zijn. De ontlediging van de blaas kan dan bemoeilijkt zijn, waardoor het enige tijd duurt voor de urinelozing op gang komt. In een volgend stadium wordt een enkele maal geklaagd over dreigende incontinentie, zodat de patient er vlug bij moet zijn, wanneer hij de drang tot urineren voelt opkomen. De defaecatie is gewoonlijk traag, een enkele maal diarrhoe, soms afwisselend obstipatie en diarrhoe.

Wanneer de ziekte voortschrijdt en de spastische verlamming overgaat in een slappe verlamming van de benen, met zware diepe-gevoelstoornissen en stoornissen in de oppervlaktesensibiliteit, welke tot de romp opstijgen, treden gewoonlijk ernstige blaas- en rectumstoornissen op, in de vorm van incon-

tinentia urinae et alvi. Tevens is dit een aanwijzing voor de ernst der prognose. De incontinentie bevordert de infectie der urinewegen en werkt het ontstaan en de uitbreiding van de decubitus in de hand. Van de 61 patienten, door UNGLEY en SUZMAN onderzocht, hadden 12 een bemoeilijkte urinelozing, 11 incontinentie en 2 retentie.

In ons materiaal werd 6 maal geklaagd over bemoeilijkte urinelozing, in 3 gevallen was een dreigende incontinentie aanwezig. Ischuria paradoxa werd in 1 geval gevonden. In 13 gevallen was een incontinentia urinae aanwezig, waarvan 6 gecombineerd met een incontinentia alvi. 1 maal werden bij een 35-jarige man incontinentia urinae en hinderlijke tenesmi ontmoet (reg. no 17585).

Samenvatting

In het voorgaande werd een poging gedaan het ziektebeeld der neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie te beschrijven, waarbij bijzondere aandacht aan de anamnese en de begin-symptomen werd geschonken.

Na een voorstadium van wisselende duur, waarin geklaagd wordt over lusteloosheid en spoedige vermoeidheid, welke klachten tot de foutieve diagnose neurasthenie aanleiding kunnen geven, treedt het vermoeidheidsgevoel meer en meer op de voorgrond, terwijl geklaagd wordt over paraesthesieën aan de distale einden der extremiteiten. Hierbij kunnen zich voegen aanvallen van bewusteloosheid, duizeligheid, oorsuizen en pijn in de tong en in de extremiteiten. Hierbij aansluitend ontwikkelen zich objectieve afwijkingen bestaande in stoornissen van alle kwaliteiten der sensibiliteit, verhoging of verlaging der peesreflexen en coördinatiestoornissen.

Aangezien het ziektebeeld bij het voortschrijden is opgebouwd uit symptomen welke het gevolg zijn van degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen en de lange banen der medulla, zal, in verband met de wisselende intensiteit der anatomische afwijkingen, het syndroom uit ten dele tegenstrijdige symptomen worden opgebouwd. Daaruit is te verklaren dat in het begin der ziekte nu eens verhoogde reflexen en pathologische reflexen, dan weer verlaagde reflexen met motorische en

sensibele stoornissen van periphere aard worden gevonden.

Op grond van de paraesthesieën, de pijnen, de pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen, de stoornissen in de oppervlaktesensibiliteit, de verlaging en opheffing der peesreflexen in het begin van de ziekte, moet worden aangenomen dat de degeneratie der periphere zenuwen regel is. Het ziektebeeld kan in zijn geheel alleen begrepen worden wanneer deze periphere componente in rekening wordt gebracht.

In andere gevallen stonden de periphere verschijnselen op de voorgrond en moest het uitsluitend bestaan van een polyneuritis aangenomen worden. Hoewel een geïsoleerde polyneuritis bij voorwaardelijke deficientie voorkomt, was in ieder geval afzonderlijk niet steeds met zekerheid een tevens bestaande degeneratie der achterstrengen uit te sluiten.

Hoe verder de ziekte zich ontwikkelt, des te bezwaarlijker wordt de localisatie der afwijkingen, doch ook dan wordt gewoonlijk een combinatie van symptomen gevonden, welke het gevolg zijn van degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen, pyramidebanen en achterstrengen. Wat de oorzaak is van het feit dat ieder van deze, in het begin van de ziekte, afzonderlijk getroffen kunnen worden, is niet met zekerheid te zeggen.

Op grond van het klinisch onderzoek en de pathologisch-anatomische bevindingen, moet waarschijnlijk geacht worden dat in het laatste stadium bovendien afwijkingen in de endogene vezels en de voorzijstrengen in de medulla aanwezig zijn, waardoor het beeld tenslotte moeilijk te ontwarren is.

HOOFDSTUK III

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

IN de literatuur vindt men uiterst weinig vermeld over het pathologisch-anatomisch onderzoek en de gevonden afwijkingen aan de periphere zenuwen bij voorwaardelijke deficientie. Gewoonlijk wordt volstaan met de korte mededeling dat degeneraties aan het periphere zenuwstelsel niet werden gevonden. Noch de aard van het onderzoek, in het bijzonder welk gedeelte van de zenuw werd onderzocht, noch de gebruikte kleuringsmethoden, worden vermeld. Uitzonderingen op deze regel zijn op de vingers van een hand te tellen en het vermelden waard.

Russell, Batten en Collier (1900) hebben, bij de door hen beschreven gevallen, verscheidene periphere zenuwen onderzocht. Deze werden gewoonlijk normaal gevonden, of toonden zeer lichte veranderingen, zowel bij de kleuring volgens Marchi als bij de kleuringsmethode van Weigert-Pal. Slechts in één geval werden aanzienlijke degeneratieve veranderingen aan de zenuwvezels gezien, tot in de fijnste vertakkingen. Van welke aard deze veranderingen waren wordt niet vermeld, er wordt slechts van enige en van een vrij aanzienlijke degeneratie gesproken.

Medea (1907) vond in een geval van pernicieuse anaemie, naast de typische veranderingen in de medulla, afwijkingen aan de periphere zenuwen. In de N. peronaeus werden geringe veranderingen waargenomen, voornamelijk bestaande in een lichte woekering van het perineurale bindweefsel en enige vermindering der zenuwvezels. In de N. radialis waren de veranderingen duidelijker: enige zenuwvezels toonden een degeneratie van Waller, terwijl, vermoedelijk door zwelling, de diameter der vezels was toegenomen. Gekleurd met osmiumzuur namen vele vezels een bruine kleur aan, slechts zelden werd een fraaie zwarte kleur aangetroffen.

Burgerhout en Van Londen (1908) vonden in de wortels,

gekleurd volgens Weigert-Pal of met karmijn, te gronde gegane vezels. Hier en daar werden ascylinders en mergscheden gezien, die gezwollen waren. Het aantal dezer zieke vezels bleek gering te zijn, zij werden meer in de cauda equina aangetroffen dan in de wortels van het halsmerg.

Hamilton en Nixon (1925) vonden in vier van de zeven gevallen bij de Marchi- en Weigert-Pal-kleuring duidelijke degeneratieve veranderingen aan de mergscheden van de N. tibialis ant.

Mathieu (1925) heeft bij zijn onderzoek van de N. ischiadicus en de N. radialis afwijkingen gevonden, welke hij als zeer belangrijk beschrijft, bestaande in: „un état moniliforme de la plupart des gaines myéliniques".

Coenen (1941) heeft de plexus brachialis en de N. ischiadicus onderzocht in een geval van pernicieuse anaemie, volgens de methoden van Weigert-Pal en Van Gieson. Daarbij werden, zowel in de plexus brachialis, als in de N. ischiadicus, grote plekken gezien waar de mergscheden verloren waren gegaan.

Greenfield en Carmichael (1935) introduceerden een geheel nieuwe methode van onderzoek, welke zeer waardevol is gebleken. Zij exstirpeerden bij de patient een stukje zenuw ter lengte van ongeveer 2 cm, van de ramus superficialis N. peronaeus prof.. Dit stukje werd, direct na uitnemen, in 1 % osmiumzuur gekleurd en vervolgens in longitudinale en transversale coupes nauwkeurig onderzocht. Deze methode werd toegepast in vier gevallen, waarbij de diagnose pernicieuse anaemie met zekerheid was gesteld en waarbij bovendien verschijnselen van gecombineerde strengziekte aanwezig waren. Eveneens werden twee gevallen van polyneuritis alcoholica en één geval van polyneuritis infectiosa aan eenzelfde onderzoek onderworpen. Het contrôle-materiaal werd genomen van patienten lijdende aan tumor cerebri en cerebrale arterio-sclerose.

Om de demyelinisatie te bepalen werd het aantal myelinscheden per mm² zenuw in de dwarse coupes geteld. De normale zenuw bevat 5000 tot 10.000 myelinscheden per mm². Bij pernicieuse anaemie werden deze waarden veel lager gevonden, resp. 2990, 2980, 3783, 4365 myelinscheden per mm². Bij de

twee gevallen van polyneuritis alcoholica werd eveneens een aanzienlijke vermindering van het aantal myelinscheden gevonden, resp. 1075 en 3170 per mm^2. Bij het enige geval van polyneuritis infectiosa werden gemiddeld 5200 myelinscheden per mm^2 geteld.

In de gevallen van gecombineerde strengziekte werd in de periphere zenuwen bovendien enige scheiding tussen zenuw en perineurium gezien, mogelijk door atrophie van het zenuwweefsel, als gevolg van het verlies van myelinscheden. Greenfield en Carmichael opperden zelf de veronderstelling dat de scheiding tussen zenuw en perineurium ook door oedeem veroorzaakt kon zijn. In dat geval zou de vermindering van het aantal myelinscheden per mm^2 op schijn berusten. Het werd daarom door hen wenselijk geacht ook andere bewijzen van degeneratie naar voren te brengen, waarom tot meting van de dikte der myelinscheden werd overgegaan. De dikte van de myelinscheden werd uitgedrukt in φ, omgewerkt naar het percentage der myelinscheden per mm^2 en vervolgens in curven uitgedrukt. Daarbij bleek dat bij gecombineerde strengziekte niet alleen een vermindering der mergscheden, doch bovendien een atrophie kon worden geconstateerd. Bij normalen werd een gemiddelde dikte van 4 à 6 φ gevonden, bij de gecombineerde strengziekte werden gewoonlijk waarden minder dan 4 φ aangetroffen. In een zeer snel verlopend geval van gecombineerde strengziekte werden enkele zeer grote mergscheden tot 12 φ gevonden, bij een algemene verkleining. Schrijvers menen de abnormale dikte van enkele myelinscheden op een pathologische zwelling, van snel in verval rakend zenuwweefsel, te mogen terugbrengen. In de lengtecoupes werd bovendien een aanzienlijke toename van korrels in de mergscheden geconstateerd, terwijl de contouren onregelmatig waren geworden. In de Bielschowsky-praeparaten werd geen vermindering of verandering der ascylinders gezien.

Op grond van dit onderzoek besluiten Greenfield en Carmichael tot evidente degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen bij gecombineerde strengziekte, al mag alleen geconcludeerd worden tot een algemene verarming van myeline in de periphere zenuwen. Deze degeneratie is in aard en intensiteit

in niets verschillend van die welke gevonden wordt bij polyneuritis alcoholica. De mogelijkheid dat de degeneratieve veranderingen het gevolg zouden zijn van het gebruikte anaestheticum wordt door hen verworpen, op grond van het feit dat dezelfde afwijkingen werden gevonden wanneer de zenuw post mortem werd uitgenomen.

FOSTER (1945) onderzocht de periphere zenuwen bij patienten, welke resp. 13, 15, 24, 19 en 11 jaar in het bezit waren van een pernicieuse anaemie. In alle gevallen was een duidelijke degeneratie aanwezig, bestaande in toename van het endoneurale bindweefsel, proliferatie van de cellen van SCHWANN, vermindering der myeline, met onregelmatigheid en vettige degeneratie der resterende mergscheden, vermindering en degeneratie der ascylinders. De vettige degeneratie der mergscheden, welke met de kleuringsmethode van MARCHI werd aangetoond, was minder uitgesproken in de twee gevallen welke tevoren langdurig en regelmatig waren behandeld.

Sinds van de publicatie van GREENFIELD en CARMICHAEL werd kennis genomen, is door mij herhaaldelijk van deze methode door biopsie gebruik gemaakt, in het bijzonder voor de beantwoording van de in deze studie aan de orde gestelde vraag. Ik ben mij de onvolkomenheid van deze methode bewust. Hierbij worden immers slechts de uiteinden van de sensibele zenuwen onderzocht en wordt niet de gehele zenuw aan een nauwkeurig pathologisch-anatomisch onderzoek onderworpen. Ter verdediging moge worden aangevoerd dat elk pathologisch-anatomisch onderzoek der periphere zenuwen tot heden onvolkomen is geweest. Men is gewoon slechts kleine fragmenten van enkele periphere zenuwen, gewoonlijk van de plexus brachialis of lumbalis uit te nemen en aan een onderzoek te onderwerpen. Worden hieraan geen afwijkingen gevonden, dan wordt de conclusie getrokken dat aan de gehele zenuw geen afwijkingen zijn te vinden. Een dergelijke conclusie is niet gerechtvaardigd, omdat daarbij geen rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van het verspreid voorkomen der laesies. BIEMOND merkt op dat de enige ideale methode zou zijn om bij de sectie een aantal periphere zenuwen, zowel van armen als benen, over hun

gehele lengte uit te praepareren, spiraalvormig op te rollen en op die wijze te fixeren en in te sluiten. Slechts daardoor is een volledig onderzoek mogelijk, dat aan een onderzoek van het centraal zenuwstelsel in seriesneden is gelijk te stellen. Een dergelijke wijze van onderzoek is tot heden niet toegepast. Er is echter aan deze werkwijze bij voorwaardelijke deficientie één bezwaar verbonden. Russell, Batten en Collier zien in de door hen waargenomen afwijkingen, aan de periphere zenuwen, een late manifestatie der ziekte. De Jong meent dat de periphere stoornissen het gevolg zijn van een dyscrasie, welke op oudere leeftijd meer zou worden aangetroffen. Men heeft dus de neiging de afwijkingen in het periphere zenuwstelsel niet te zien als gelijkwaardig aan de spinale afwijkingen, doch deze te duiden als een gevolg van de algemene toestand van de patient. Het was mij te doen om een indruk te krijgen van de toestand van het periphere zenuwstelsel in alle stadia der ziekte en juist in het beginstadium. Alleen de methode der biopsie kan in deze omstandigheden licht brengen, immers de eventueel gevonden afwijkingen zouden dan gelijkwaardig zijn met de gecombineerde strengziekte. Een verklaring zou daardoor gegeven zijn voor de paraesthesieën, de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aan de distale einden der extremiteiten in het begin van de ziekte, de motorische zwakte waar pyramidebaan-symptomen ontbreken, de coördinatie-stoornissen waar een medullaire laesie onwaarschijnlijk moet worden geacht.

Na mij van de welwillende medewerking van enige chirurgen te hebben verzekerd, werd alleen overgegaan tot het uitnemen van een zenuwtakje wanneer de patient daartegen geen bezwaar had, niet te oud was en in een goede algemene toestand verkeerde. Het uitnemen van dit stukje sensibele zenuw, lopend aan de laterale zijde van de grote teen, bleek een eenvoudige ingreep te zijn, welke in alle gevallen door de patienten zonder enige stoornis werd verdragen en nimmer blijvende bezwaren ten gevolge heeft gehad. Na desinfectie en locaal anaesthesie met Novocaine 1 % werd een 2 cm lange huidsnede aan de laterale zijde van de grote teen gemaakt. Vervolgens werden arteria en vena opgezocht, daarna de eronder liggende N. peronaeus prof., welke vervolgd werd tot aan haar proximale splitsing in

ramus superficialis I en II. Een 2 cm lang stukje werd voorzichtig, zonder kneuzen of trekken, uitgenomen en ogenblikkelijk in 10% oplossing van formol gedeponeerd. In het geheel werden elf gevallen van voorwaardelijke deficientie door middel van de methode der biopsie onderzocht. In één geval (III) werd het zenuwtakje zonder locaal-anaesthesie uitgenomen, omdat de patient, voor de daaropvolgende hernia-operatie, onder narcose werd gebracht.

Geval I

Een 51-jarige patiente werd, tijdens haar verblijf in de Kliniek voor Interne Geneeskunde te Groningen, door mij in consult gezien. Sinds 1½ jaar klaagt zij in toenemende mate over vermoeidheid, duizeligheid, oorsuizen en het optreden van sterretjes en zwarte vlekken in de gezichtsvelden. Bovendien is in dezelfde tijd opgetreden een doof en prikkelend gevoel in vingers en tenen. Deze hinderlijke gevoelens zijn geleidelijk opgestegen over handen en voeten, onderarmen en onderbenen. Thans heeft zij aan de armen een doof gevoel tot aan de ellebogen en aan de benen tot aan de knieën. De handen zijn of erg koud, of erg warm. Soms zijn de handen zeer pijnlijk door het gevoel van branderigheid, het is alsof er vuur in zit. De vingers zijn stijf en zij heeft het gevoel alsof er met spelden in geprikt wordt. Zij voelt zich thans niet alleen erg vermoeid, doch de knijpkracht van de handen en de kracht van de benen zijn duidelijk afgenomen. Met lopen heeft zij moeite zich voort te slepen en na een korte wandeling kan zij niet meer. De gang is onzeker.

De tong is pijnlijk, vooral aan de punt. De eetlust is slecht. Mictie en defaecatie: geen bijzonderheden.

Drie jaar geleden is zij opgenomen geweest voor nierstenen, doch overigens is zij nooit ziek geweest.

Onderzoek: Patiente maakt een zieke indruk. De gelaatskleur is bleek. De huid is bleek. Er is een spoor oedeem aan de benen. De slijmvliezen zijn slecht geïnjiceerd.

Gebit: pyorrhoea alveolaris, caries en defecten. Tong: glad, atrophisch, roodheid aan de punt.

Pols: 72 per minuut, regulair, aequaal, matig van vulling en spanning.

Bloeddruk: 135/80.

Thorax: het sternum is pijnlijk bij druk.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

Abdomen: geen afwijkingen, lien niet palpabel.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Bloedbeeld: hgb. 53%, erythrocyten 1.970.000, kleurindex 1,33;

gemiddelde diameter der erythrocyten: 7,7 φ; leucocyten 5100. Differentiële telling: bas. 1 %, eos. 1 %, segm.k. 73 %, lymphoc. 22 %, monoc. 3 %. In het uitstrijkpraeparaat wordt gezien: anisicytose, poikilocytose, polychromasie, megalocyten, 1 normoblast.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

Armen: de huid van de vingers is glad, met vlakke nagelwallen. De handen voelen branderig aan. De zenuwstammen in de sulci bicipitales zijn zeer pijnlijk bij druk. De spieren van de armen zijn hypotoon. Het knijpen van de handen is zeer pijnlijk. De kracht van handen en armen is duidelijk afgenomen, er is een zware parese van de bovenste extremiteiten. De armreflexen zijn duidelijk aanwezig. Bij de topneusproef wordt b.z. ataxie waargenomen.

Buikreflexen: b.z. aanwezig, doch laag.

Benen: knijpen in de spieren is overal zeer pijnlijk, doch vooral wordt pijn bij druk op de kuiten aangegeven. De zenuwstammen in de kniekuilen zijn pijnlijk bij druk. Er is een ernstige parese van alle spieren, ook van de extensoren van de voeten. Kniepeesreflexen: b.z. laag, doch gelijk. Achillespeesreflexen: rechts duidelijk aanwezig, links nagenoeg afwezig. Voetzoolreflexen: b.z. normaal volgens Strümpell. Bij de kniehakproef wordt b.z. ataxie waargenomen.

Sensibiliteit: de tastzin is aan de bovenste extremiteiten objectief gestoord aan de vingers, doch reeds boven de polsen neemt de tastzin af. De pijnzin is subjectief gestoord aan de handen. De temperatuurzin is objectief gestoord aan de handen, er is geen duidelijke grens aan te geven. De vibratiezin is aan de bovenste extremiteiten gestoord. Het diepe gevoel blijkt gestoord te zijn bij bewegen van de vingers. Aan beide handen wordt een astereognose waargenomen.

Aan de benen is de tastzin subjectief gestoord van de knieën af, toenemend naar distaal, met anaesthesie van de enkels af. Er is een subjectieve stoornis in de pijnzin aan de onderbenen, met hyperalgesie aan de voeten. De temperatuurzin is subjectief afgenomen van de knieën af. De vibratiezin is aan de onderbenen gestoord. Het diepe gevoel is duidelijk gestoord: het bewegen van de tenen wordt niet waargenomen. Proef van Romberg: sterk positief. Lopen: atactisch-paretisch.

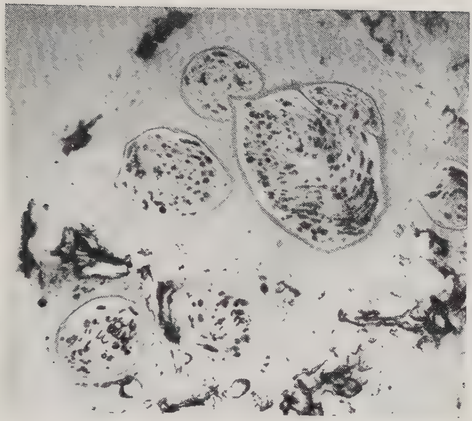
Electrisch onderzoek van de spieren:

M. interosseus dors. I. d.: bij galvanische prikkeling blijkt het prikkelpunt verplaatst te zijn naar distaal; langzame contractie; K.sl.C. bij 6 mA. An.sl.C. bij 6,5 mA.

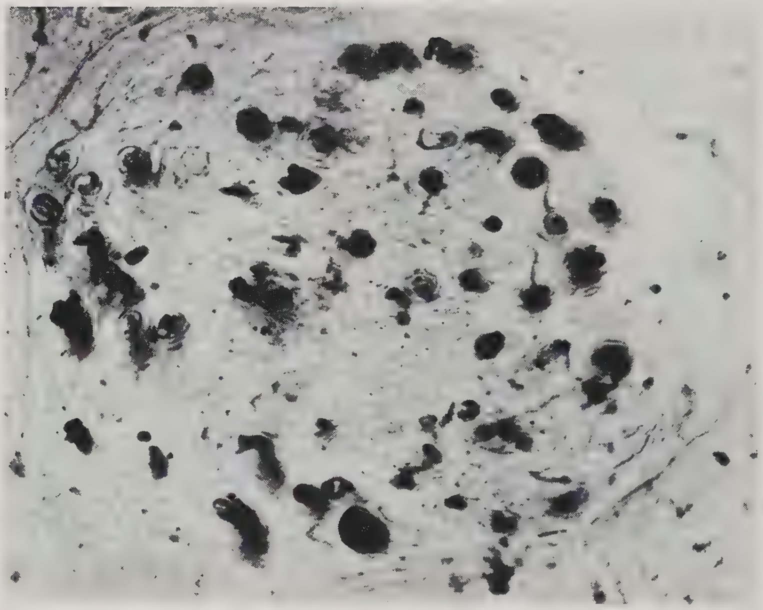
M. interosseus dors. II. d.: bij galvanische prikkeling blijkt het prikkelpunt verplaatst te zijn naar distaal; langzame contractie; K.sl.C. bij 4 mA, An.sl.C. bij 5 mA.

M. adductor poll. d.: verlangzaamde contractie; K.sl.C. > An.sl.C.

M. extensor poll. brev. d.: normaal prikkelbaar.



Afb. 2



Afb. 3

M. interosseus dors. ped. I. d.: bij galvanische prikkeling blijkt het prikkelpunt verplaatst te zijn naar distaal; langzame contractie; An.sl.C. = K.sl.C., bij 10 mA.

Conclusie: duidelijke verschijnselen van beginnende ontaarding.

Praeparaat (No 16038 laboratorium Pathologisch-Anatomisch Instituut):

Kleuring volgens WEIGERT-PAL: duidelijke vermindering van de mergscheden. De resterende mergscheden zijn opvallend verschillend in kaliber (afb. 2 en 3).

Samenvatting

Bij een 51-jarige patiente, lijdende aan pernicieuse anaemie, met klachten over vermoeidheid en paraesthesieën, worden duidelijke neurologische afwijkingen gevonden, met beginnende ontaardingsreactie in de spieren, waardoor het bestaan van een aandoening van het periphere zenuwstelsel moet worden aangenomen. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek, van een sensibele huidtak, wordt een duidelijke vermindering van de mergscheden gevonden.

Geval II

Een 64-jarige patiente is vroeger altijd goed gezond geweest. Eén jaar geleden kreeg zij prikkelingen en kriebelingen in de tenen, spoedig opstijgend aan de voeten en onderbenen, thans tot aan de knieën. In het begin waren de prikkelingen wisselend in intensiteit, later voortdurend aanwezig en zeer hinderlijk. Het is alsof er mieren over de benen lopen. Bovendien heeft zij vaak het gevoel alsof de benen in brand staan, plotseling zijn de benen dan weer koud. Ook wordt zij gehinderd door pijnscheuten in de onderbenen. Bij het lopen krijgt zij zeer spoedig een vermoeid gevoel in de benen, doch eigenlijk heeft zij altijd een vermoeid en afgemat gevoel in het gehele lichaam. Het lopen is niet onzeker geworden. Sinds een jaar wordt zij tevens gehinderd door prikkelingen in de toppen van de vingers, welke geleidelijk aan zijn opgestegen tot aan de ellebogen. Patiente heeft vaak een drukkend gevoel in het achterhoofd, met neiging tot braken.

De tong is pijnlijk aan de punt, waardoor zij het kunstgebit niet in de mond kan houden.

De eetlust is goed. Mictie en defaecatie zijn ongestoord.

Patiente is een weinig hardhorend sinds een jaar. Zij heeft geen last van duizeligheid. Zij is vroeger nooit ziek geweest.

Onderzoek: Patiente maakt geen zieke indruk, actieve ligging, goede voedingstoestand.

Huid en slijmvliezen zijn iets anaemisch.

Pols: 88 per minuut, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Bloeddruk: 110/70.

Tong: glad. Gebit: prothese.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

Abdomen: lien niet palpabel.

Bij neurologisch onderzoek wordt bij druk op alle punten van Valleix enige pijnlijkheid waargenomen. De smaak is intact. Het gehoor is b.z. afgenomen, rechts meer dan links. Aan de overige hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Armen: de armspieren zijn iets hypotoon. Geen pijn bij druk op de zenuwstammen, geen atrophieën. De kracht van rechter arm en hand is iets minder dan links. De armreflexen zijn alle laag. Reflex van Mayer b.z. positief. Bij de topneusproef wordt geen ataxie waargenomen.

Buikreflexen: b.z. aanwezig.

Benen: de kuiten zijn pijnlijk bij druk. De proef van Lasègue is b.z. negatief. De tonus van de beenspieren is normaal. Geen atrophieën. De kracht van de benen is b.z. normaal. De kniepeesreflexen zijn b.z. laag. Achillespeesreflexen: rechts spoor, links negatief. Voetzoolreflexen: b.z. normaal volgens Strümpell. Bij de kniehakproef wordt geen ataxie waargenomen.

Sensibiliteit: oppervlakte- en diepe-sensibiliteit zijn volkomen ongestoord aan armen en benen. Cijferschrift op de huid van de benen: intact. Proef van Romberg: negatief. Lopen: ongestoord.

Bloedbezinking: na 1 uur 14, na 2 uur 16 mm.

Bloedbeeld: hgb. 71 %, erythrocyten 2.510.000, kleurindex 1,4; leucocyten 5000; differentiële telling: bas. 0,5 %, eos. 15,5 %, segm.k. 52 %, lymphoc. 30 %, monoc. 2 %.

Gefractioneerd maagonderzoek: histamine-refractaire achylie.

Urine: alb. (+), red. –, urobiline +, sed. zeer enkele leucocyten.

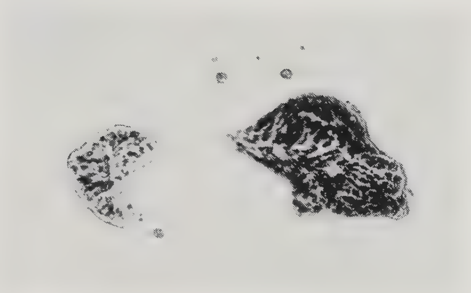
Lumbale punctie: druk 90 mm. Proef van Queckenstedt: zowel bij persen als bij druk op de halsvenen: normaal. Reactie van Nonne: spoor. Reactie van Pandy: (+). Reactie van Benedict: spoor. Cellen: 3/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00000.00000.

Praeparaat (No 1287, laboratorium Neurologische Kliniek):

Kleuring met haematoxyline-eosine: geen duidelijke bindweefselreactie aanwezig.

Kleuring volgens Spielmeyer: hoofdzakelijk in de kleinste vertakkingen wordt een duidelijke vermindering van het aantal mergscheden waargenomen (afb. 4).

In de lengtecoupes is het verschil in kaliber der mergscheden op-



Afb. 4

Afb. 5

Afb. 6

vallend, welke nu eens verbreed, dan weer draadvormig versmald zijn. Sommige mergscheden zijn opgeblazen met enige vacuolisering, af en toe verkruimeld. Fragmentatie wordt waargenomen, enkele mergscheden zijn plaatselijk versmald en rozenkransvormig (afb. 5 en 6). De graad der afwijkingen is plaatselijk zeer verschillend, waardoor men de indruk krijgt dat de veranderingen zeer locaal optreden.

Kleuring volgens BIELSCHOWSKY: aan de ascylinders zijn geen duidelijke afwijkingen te zien.

Vetkleuring volgens MARCHI: aan de peripherie der mergscheden worden af en toe zwart gekleurde draden gezien, terwijl op de mergscheden zwarte puntjes en korreltjes voorkomen.

Vetkleuring volgens HERXHEIMER: in sommige mergscheden zijn gedeelten waar te nemen welke opvallend oranje gekleurd zijn met korrelige structuur, die bezwaarlijk als artefacten van de kleuring kunnen worden geduid (afb. 7).

In overeenstemming met het klinische beeld zijn de afwijkingen niet sterk uitgesproken, doch voldoende om degeneratie in de kleinste vertakkingen aan te nemen.

Samenvatting

Bij een 64-jarige patiente, lijdende aan pernicieuse anaemie, met klachten over pijnen, paraesthesieën, vermoeidheid, worden lichte afwijkingen gevonden, welke op een beginnende aandoening van het periphere zenuwstelsel moeten worden teruggebracht. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een takje van de N. peronaeus prof. ramus superficialis worden in de kleinere vertakkingen afwijkingen aan de mergscheden gevonden.

Geval III

Een 68-jarige man voelt zich sinds een jaar minder goed. Het is begonnen met een doof gevoel in de vingertoppen, dat overgegaan is op de vingers en de handen. Bovendien kreeg hij een stijf en houterig gevoel in de vingers en in de handen. Het verrichten van fijnere werkzaamheden werd hem bezwaarlijk, zoals het schrijven en het vastmaken van knopen. De prikkelingen zijn geleidelijk opgestegen tot boven de polsen. Enige maanden later kreeg hij ook een doof gevoel in de tenen, vervolgens in de voeten en daarna geleidelijk opstijgend tot aan de knieën. Bij aanraking waren de benen pijnlijk. Tot voor kort ging het lopen vrij goed, al was hij spoedig vermoeid, doch de laatste weken is het lopen onzeker en stuntelig geworden. Fietsen bekwam hem tenslotte beter. De voeten waren zo doof geworden dat hij op de fiets herhaaldelijk de klompen verloor en dat pas enkele ogenblikken later bemerkte.

Patient heeft geen hoofdpijn. Af en toe is hij duizelig en éénmaal is hij bewusteloos neergevallen in aansluiting aan een aanval van duizeligheid. Hij is reeds jaren doof op beide oren, doch beschouwt dit als een familiekwaal. Geen tongpijn. De eetlust is vrij goed. Geen mictie- en defaecatieklachten. De laatste weken had hij pijn rechts onder in de buik, zodat de huisarts het bestaan van een appendicitis vermoedde, waarom hij naar de chirurg werd verwezen. Deze kon echter geen chirurgische aandoening constateren.

Onderzochte is gehuwd; zijn echtgenote en elf kinderen zijn goed gezond.

Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk. Huid en slijmvliezen zijn normaal geïnjiceerd. Er zijn geen palpabele lymphomen.

Gebit: prothese. Tong: geen afwijkingen.

Pols: 68, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Bloeddruk: 160/90.

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Neurologisch onderzoek: Bewustzijn: helder. Reuk: intact. Fundus oculi: b.z. normaal. Pupillen: reageren goed op licht en convergentie. Oogbewegingen ongestoord, bij kijken naar rechts wordt een versterkte instelnystagmus geconstateerd. Doof op beide oren. Smaak van de tong intact. Aan de overige hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

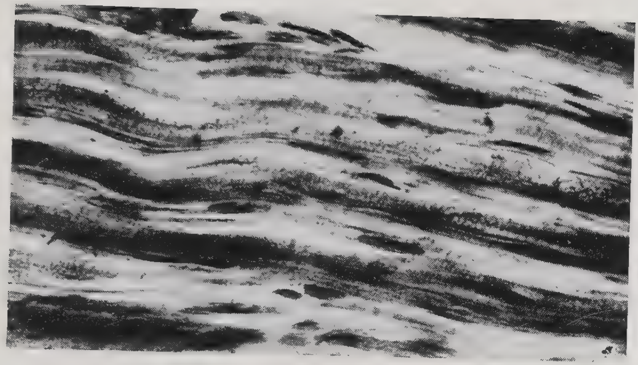
Armen: geen atrophie. Sulcus bicipitalis sin. pijnlijk bij druk. De tonus van de armspieren is normaal. De kracht van de armen en handen is zeer matig. Reflexen: bicepsreflexen laag, links lager dan rechts; tricepsreflexen: b.z. normaal; radiusreflexen: b.z. zeer laag; epicondylusreflexen: normaal; de reflex van MAYER is b.z. zwak positief. Er is b.z. geringe ataxie bij de topneusproef, links meer dan rechts.

Buik- en cremasterreflexen: b.z. normaal aanwezig.

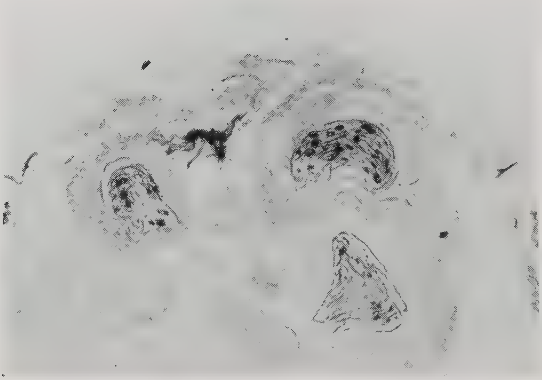
Benen: geen atrophie. Beide kuiten zijn pijnlijk bij druk, links meer dan rechts. De proef van LASÈGUE is links zwak positief. De kracht van de benen is b.z. matig. De kniepeesreflexen zijn aanwezig, rechts duidelijker dan links. De Achillespeesreflexen zijn aanwezig, rechts duidelijker dan links. De voetzoolreflexen zijn b.z. normaal volgens STRÜMPELL. Bij de kniehakproef wordt rechts een lichte, links een duidelijke ataxie waargenomen.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn aan armen en benen objectief ongestoord, van de knieën af bestaat een, naar distaal toenemende, hypaesthesie. De stereognose is b.z. matig, vooral rechts heeft patient enige moeilijkheid om de in de handen gegeven voorwerpen te herkennen. Het diepe gevoel aan handen en voeten is ongestoord. De vibratiezin is aan de armen ongestoord, aan de benen opgeheven.

Bloedbeeld: hgb. 98%, erythrocyten 1.760.000, kleurindex 1,36, reticulocyten 5%, bilirubinegehalte serum 2,2 E., leucocyten 8300.



Afb. 7



Afb. 8

Differentiële telling: eos. 1 %, segm.k. 53,5 %, lymphoc. 45,5 %. Polychromasie; vrij sterke poikilocytose, zeer sterke anisocytose; vrij sterke hypersegmentatie; enkele cellen met basophyle korreling.

Gefractioneerd maagonderzoek: histamine-refractaire achylie.

Urine: alb. spoor, red. –, urobiline +, sed. 6 tot 10 leucocyten per gezichtsveld.

Ontlasting: bij herhaling benzidine: negatief.

Praeparaat (No 1313, laboratorium Neurologische Kliniek):

Kleuring volgens WEIGERT-PAL: in de, in dit geval zeer kleine zenuwtakjes, wordt een duidelijke vermindering van de mergscheden gezien (afb. 8).

Vetkleuring volgens MARCHI: zeer vele mergscheden nemen een grijszwarte kleur aan en zijn op verscheidene plaatsen met zwarte puntjes en korreltjes bezet.

Samenvatting

Een 68-jarige man, lijdende aan pernicieuse anaemie, klaagt sinds een jaar over een doof gevoel in de vingertoppen, dat geleidelijk is overgegaan op de handen. Sinds enige maanden heeft hij een doof gevoel in de tenen, dat zich over voeten en onderbenen heeft uitgebreid. Bovendien klaagt patient over vermoeidheid, onzekerheid bij het lopen en duizeligheid. Eenmaal is hij, in aansluiting aan een aanval van duizeligheid, bewusteloos neergevallen.

Bij neurologisch onderzoek wordt gevonden: pijn bij druk op spieren en zenuwstammen, paresen van armen en benen, verlaagde peesreflexen aan de armen, asymmetrische reflexen aan de benen, geringe ataxie bij de topneusproef en duidelijke ataxie bij de kniehakproef. Er is een lichte astereognose van de handen en een, naar distaal toenemende hypaesthesie aan de benen van de knieën af, opgeheven vibratiezin aan de benen.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een, door biopsie verkregen huidzenuw, wordt een duidelijke vermindering der myeline, met vettige degeneratie, gezien.

Geval IV

Reg. No 14537 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 51-jarige patient is tot voor een jaar volkomen goed gezond geweest, alleen had hij herhaaldelijk last van pijn in de tong bij het eten. Een jaar geleden begon hij te klagen over prikkelingen in de tenen, vervolgens in de voeten, later ook in de handen. Hij kreeg bovendien last

van een doof en een koud gevoel in de onderbenen. De kracht van de benen verminderde, had hij even gelopen dan kon hij niet meer en moest hij gaan zitten om uit te rusten. Het lopen is bovendien zeer onzeker geworden. Al deze klachten zijn ongeveer tegelijkertijd opgetreden en in intensiteit toegenomen. De laatste drie maanden heeft hij zijn werk niet meer kunnen doen. Ook geestelijk was hij spoedig vermoeid.

Geen hoofdpijn, geen oorsuizen, geen duizeligheid.

Eetlust goed. Mictie: ongestoord. Ontlasting: obstipatie.

Onderzoek: Krachtig gebouwde man in normale voedingstoestand.

De slijmvliezen zijn matig geïnjiceerd. Foetor ex ore.

Gebit: pyorrhoe, caries en defecten. Tong: rood, atrophisch.

Pols: 72 per minuut, regulair, aequaal.

Bloeddruk: 90/60.

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden, de smaak is intact.

Armen: de zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk. De tonus is normaal. Geen atrophieën. De kracht van de armen is normaal. De armreflexen zijn b.z. levendig. Geen ataxie bij de topneusproef.

Buikreflexen: b.z. zeer levendig.

Benen: de zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk. De proef van Lasègue is b.z. negatief. Tonus van de beenspieren: normaal. Geen atrophieën. Er is een lichte parese van beide benen. Kniepeesreflexen: rechts laag, links een spoor. Achillespeesreflexen: b.z. negatief. Voetzoolreflexen: b.z. dubieuze pathologische reflexen van Babinski. Bij de kniehakproef wordt rechts enige ataxie waargenomen.

Sensibiliteit: tast- en pijnzin aan handen en voeten subjectief iets afgenomen. Temperatuurzin: geringe subjectieve vermindering aan de onderbenen. Diepe gevoel en vibratiezin aan de onderbenen iets gestoord. Topognose: aan de onderbenen vergissingen.

Proef van Romberg: spoor. Lopen: iets atactisch.

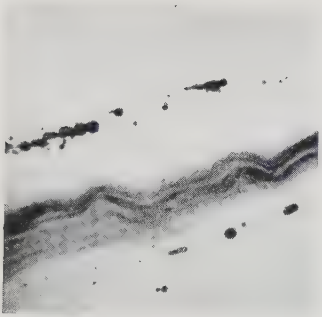
Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Bloed: reactie van Wassermann: negatief, reactie van Sachs-Georgi: negatief.

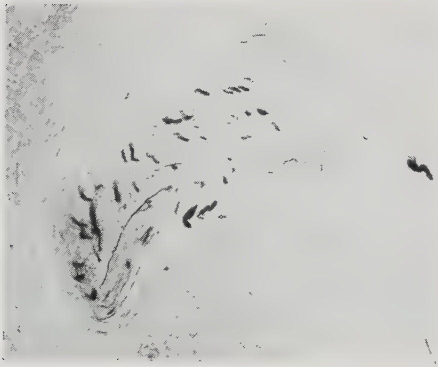
Bloedbeeld: hgb. 60%, erythrocyten 2.680.000, leucocyten 8100. Differentiële telling: eos. 2%, staafk. 3%, segm.k. 50%, lymphoc. 40%, monoc. 5%.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zuur gevonden, geen pepsine.

Lumbale punctie: druk 150 mm. Proef van Queckenstedt: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel waargenomen. Reactie van Nonne: –. Reactie van Pandy: –. Reactie van Benedict: (+). Cellen: 5/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00000.00000. Reactie van Wassermann in de liquor: negatief.



Afb. 9



Afb. 10

Praeparaat (No 16023 laboratorium Pathologisch-Anatomisch Instituut):

Kleuring met haematoxyline-eosine: geen afwijkingen.

Kleuring volgens WEIGERT-PAL: bijna alle mergscheden verdwenen (afb. 10).

Kleuring volgens VAN GIESON: geen bindweefselvermeerdering.

Kleuring volgens MARCHI · over de gehele zenuw verspreid vale stippen en vlekjes.

Samenvatting

Bij een 51-jarige man, lijdende aan pernicieuse anaemie, met klachten over pijn in de tong, paraesthesieën in alle extremiteiten, krachtsvermindering in de benen en onzekerheid bij het lopen, worden verschijnselen gevonden welke ten dele van periphere, ten dele van medullaire aard zijn.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een huidzenuw blijken nagenoeg alle mergscheden verdwenen te zijn.

Geval V

Reg. No 17424 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 39-jarige schippersvrouw heeft twee jaar geleden, voorbijgaand, een vermoeid gevoel in de benen gehad. Sinds een half jaar wordt zij gehinderd door een doof gevoel in de voeten, alsof zij op vilt loopt. Af en toe heeft zij schietende pijnen in de benen. De laatste maanden wordt zij bovendien gehinderd door een doof gevoel in de vingertoppen. Zij is daardoor niet meer in staat fijnere werkzaamheden met haar handen te verrichten, bij het naaien kan zij de naald niet meer goed vasthouden. De klachten nemen zeer geleidelijk toe, terwijl zij tevens gehinderd wordt door een bandgevoel om de buik. Vier weken geleden heeft zij bemerkt dat het lopen onzeker is geworden en dat de kracht in de benen afneemt.

Patiente heeft geen last van hoofdpijn, af en toe is zij duizelig en soms braakt zij. Wanneer zij drang tot urineren voelt, moet zij er gauw bij zijn anders kan zij de urine niet meer ophouden. Herhaaldelijk diarrhoe.

De eetlust is goed, doch zij heeft nu en dan een pijnlijk gevoel in de tong. Tevoren is zij nooit ziek geweest.

Onderzoek: Patiente maakt geen zieke indruk. De slijmvliezen zijn licht anaemisch. In de liezen worden bij palpatie enkele lymphomen gevonden.

Gebit: boven prothese, onder veel caries. Tong: geen afwijkingen.

Pols: 76 per minuut, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Bloeddruk: 90/65.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

Bij onderzoek van het abdomen blijkt de milt even palpabel te zijn.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden. De smaak van de tong is intact.

Armen: de spieren van de armen zijn hypotoon. Duidelijke atrophie van de kleine handspieren links. Geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De kracht van armen en handen is b.z. iets afgenomen. De armreflexen zijn zeer laag. Reflex van MAYER: b.z. afwezig. Geen ataxie bij de topneusproef.

Buikreflexen: b.z. opgeheven.

Benen: opvallend dun, de beenspieren zijn hypotoon. De zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk. De proef van LASÈGUE is b.z. negatief. De kracht van de benen is afgenomen, in het bijzonder de dorsaalflexie van beide voeten. Kniepeesreflexen: b.z. opgeheven. Achillespeesreflexen: b.z. opgeheven. Voetzoolreflexen: rechts normaal, links neiging tot dorsaalflexie van de grote teen. B.z. ataxie bij de kniehakproef.

Sensibiliteit: aan de bovenste extremiteiten blijkt de oppervlaktesensibiliteit en het diepe gevoel ongestoord te zijn. Aan de onderste extremiteiten wordt een hypaesthesie van de liezen af waargenomen, met anaesthesie aan de voeten. Analgesie aan de voeten. De vibratiezin blijkt van het tweede thoracaal-segment af gestoord te zijn. Het diepe gevoel is bij bewegen van de grote tenen duidelijk gestoord. Het lopen is zeer atactisch.

Bloedbezinking: na 1 uur 3 mm.

Bloedbeeld: hgb. 56%, erythrocyten 2.910.000, gemiddelde diameter der erythrocyten 8,8 φ, leucocyten 3100. Differentiële telling: eos. 1%, staafk. 3%, segm.k. 59%, lymphoc. 35%, monoc. 2%.

In het uitstrijkpraeparaat wordt anisocytose en poikilocytose gezien.

Bij sternaalpunctie worden megaloblasten gevonden.

Bloedsuikercurve: 0,071, 0,113, 0,145, 0,112, 0,086, 0,068 mg%.

Bloed: reactie van WASSERMANN: negatief; reactie van SACHS-GEORGI: negatief.

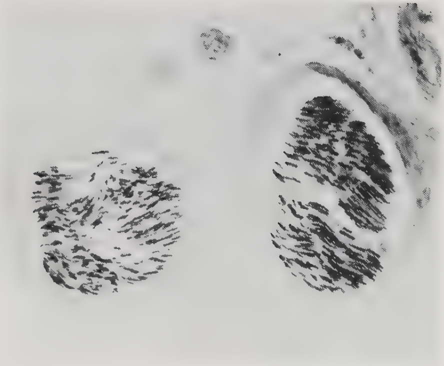
Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt geen vrij zuur gevonden.

Lumbale punctie: druk 180 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel waargenomen. Reactie van NONNE: (+). Reactie van PANDY: +. Reactie van BENEDICT: (+). Cellen: 5/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00000.000000.

Praeparaat (No 496 laboratorium Psychiatrisch-Neurologische Kliniek):

Kleuring met haematoxyline-eosine: iets verdikte kapsel, geen verschijnselen van ontsteking.

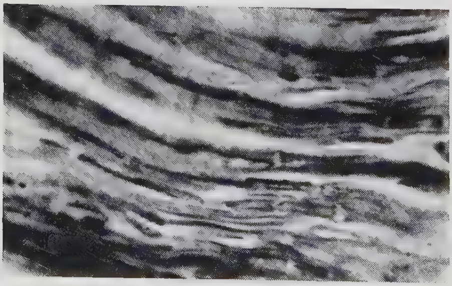
Kleuring volgens SPIELMEYER: In de dwarscoupes blijkt de myeline spaarzaam te zijn, waarbij opvalt dat in de kleinere vertakkingen de vermindering duidelijker is (afb. 11). In de lengtecoupes is het



Afb. 11

Afb. 12

Afb. 13



Afb. 14

kaliberverschil tussen de mergscheden duidelijk, het geheel maakt een minder homogene indruk (afb. 12). Af en toe worden in de mergscheden kleine hiaten gezien, bovendien rozenkransvormen.

Kleuring volgens BIELSCHOWSKY: de ascylinders zijn quantitatief verminderd, met sterke fragmentatie (afb. 13). Op sommige plaatsen zijn slechts korte stukjes van de ascylinders te zien en is het aantal eindkolven opvallend (afb. 14). De degeneratie der ascylinders is zeer duidelijk.

Vetkleuring: er is een duidelijke vettige degeneratie aanwezig. Op sommige plaatsen ziet men meerdere, vaak naast elkaar gelegen mergscheden, welke met vetdruppels zijn bezet (afb. 15). Op andere plaatsen is het merendeel der mergscheden vettig gedegenereerd (afb. 1).

Samenvatting

Een 39-jarige vrouw is lijdende aan pernicieuse anaemie. Sinds een half jaar wordt zij gehinderd door paraesthesieën in alle extremiteiten en pijnen in de benen. Sinds een maand krachtsvermindering van de benen en onzekerheid bij het lopen.

Op grond van de paraesthesieën, de atrophie der kleine handspieren, de paresen, de verlaagde en opgeheven peesreflexen en de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aan de distale einden der extremiteiten, moet worden aangenomen dat een degeneratie der periphere zenuwen aanwezig is. Op grond van de verdere afwijkingen moet tevens tot het bestaan van afwijkingen in de achterstrengen en pyramidebanen geconcludeerd worden.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigt de veronderstelde beschadiging van het periphere zenuwstelsel, waarbij zowel de ascylinders als de mergscheden ernstig getroffen zijn.

Geval VI

Reg. No 14699 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 56-jarige vrouw klaagt sinds een jaar over een doof gevoel in de benen, dat geleidelijk is opgestegen en thans b.z. tot aan de liezen aanwezig is. De benen zijn bovendien stijf en voortdurend koud. Bij het lopen is zij spoedig vermoeid en de gang is onzeker geworden. Vooral na inspanning zijn de benen pijnlijk. In dezelfde tijd heeft zij een doof gevoel en prikkelingen in de vingertoppen van beide handen gekregen. Sinds een jaar klaagt zij over pijn in de tong, vooral bij het nuttigen van scherpe en warme spijzen.

Patiente heeft af en toe last van duizeligheid, terwijl zij na inspanning hoofdpijn krijgt.

De eetlust is het laatste jaar slechter geworden, zij is bovendien aanzienlijk vermagerd.

Urinelozing en ontlasting zijn ongestoord.

Onderzoek: Patiente maakt een zieke indruk. Zij is inactief, vermagerd.

Huid: opvallend bleek, zeer droog en schilferend, met sterk gepigmenteerde gedeelten bij de schouders, waarin witte vlekjes. Het haar is sterk uitgevallen, dun en bros. De slijmvliezen zijn anaemisch.

Gebit: boven en onder prothese. De tong is glad, niet rood.

Pols: 72 per minuut, geen bijzondere kwaliteiten.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

Abdomen: de hepar is even palpabel, de lien is niet palpabel.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

Armen: de zenuwstammen zijn niet pijnlijk bij druk. De tonus is normaal. Geen atrophieën. De kracht van armen en handen is duidelijk afgenomen. De armreflexen zijn alle laag, doch b.z. gelijk. Bij de topneusproef wordt b.z. een lichte ataxie waargenomen.

Buikreflexen: b.z. laag.

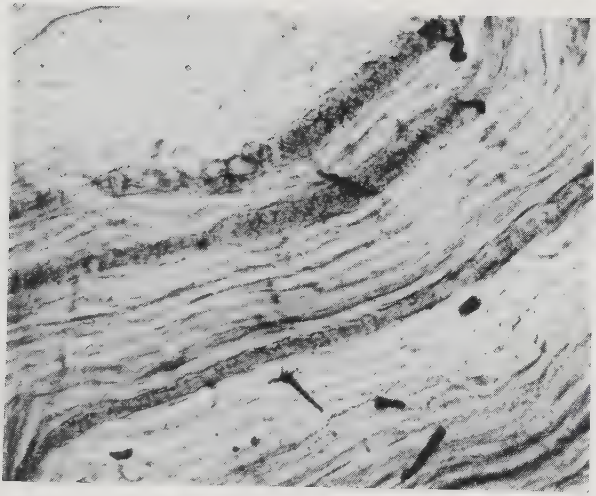
Benen: geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen, wel bij druk op de kuiten. De proef van Lasègue is b.z. negatief. Er is een duidelijke hypotonie van de spieren van beide benen. Bij passief bewegen wordt in de benen enige spasmus waargenomen. Er zijn zware paresen van beide benen, rechts meer dan links, het rechterbeen kan niet van de onderlaag worden opgetild. Ook de dorsaal- en plantairflexie van beide voeten zijn aanzienlijk afgenomen. De kniepeesreflexen zijn levendig, rechts hoger dan links. De Achillespeesreflexen zijn b.z. laag, doch gelijk. Aan beide benen zijn de pathologische reflexen van Babinski en Chaddock op te wekken. Rechts is de pathologische reflex van Oppenheim duidelijk positief, links zwak positief. Er worden geen cloni waargenomen. In beide benen treden myelum-automatismen op. De kniehakproef is rechts door de zware parese niet uit te voeren. Links wordt bij de kniehakproef een zeer zware ataxie gezien.

Sensibiliteit: de tastzin is aan beide handen, vooral aan de vingers, subjectief afgenomen. De pijnzin is aan de rechterhand in het ulnaire gebied gestoord. De temperatuurzin is ongestoord. Aan beide bovenste extremiteiten worden lichte stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin gevonden. De tastzin is van de umbilicus af subjectief gestoord, toenemend naar distaal, met anaesthesie aan de voeten. De pijnzin is subjectief gestoord van de knieën af, met vergissingen aan de voeten. De temperatuurzin is aan beide onderbenen subjectief gestoord. Diepe gevoel en vibratiezin zijn aan de benen opgeheven, zelfs het bewegen van de voeten wordt niet gevoeld.

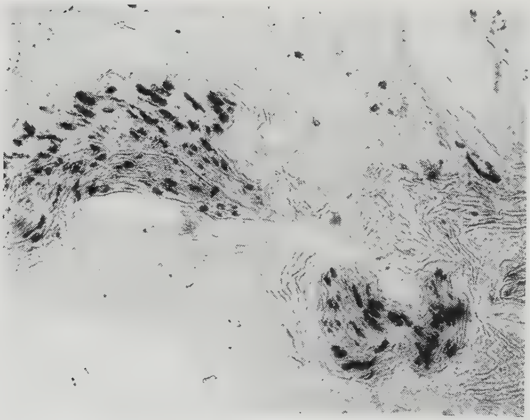
De proef van Romberg is niet na te gaan, alleen gesteund door twee zusters is patiente in staat enige passen te lopen.

Bij diarrhoe is patiente incontinent voor ontlasting.

Urine: alb. –, red. –, sediment: geen bijzonderheden.



Afb. 15



Afb. 16

Bloedbeeld: hgb. 50%, erythrocyten 1.490.000, kleurindex 1,7; gemiddelde diameter der erythrocyten 9 φ, leucocyten 3900. Differentiële telling: eos. 5%, staafk. 2%, segm.k. 57%, lymphoc. 36%.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt geen vrij zoutzuur gevonden.

Lumbale punctie: druk 150 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel gezien. Reactie van NONNE: –. Reactie van PANDY: spoor. Reactie van BENEDICT: (+). Cellen: 5/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00121.00000.

De luesreacties in bloed en liquor zijn negatief.

Praeparaat (No 16185, Pathologisch-Anatomisch Instituut):

In de kleuring met haematoxyline-eosine worden geen afwijkingen gezien.

Kleuring volgens WEIGERT-PAL: zeer sterk verlies van myelinescheden (afb. 16).

Kleuring volgens CAGAL: een kwantitatieve vermindering van de ascylinders.

Samenvatting

Bij een 56-jarige vrouw, lijdende aan pernicieuse anaemie, worden zeer zware neurologische afwijkingen gevonden, welke op een stoornis in achterstrengen en pyramidebanen moeten worden teruggebracht.

Op grond van de paraesthesieën en de pijnen, moet tevens het bestaan van degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen worden overwogen. Het pathologisch-anatomisch onderzoek bevestigt de veronderstelde degeneratie van het periphere zenuwstelsel.

Geval VII

Reg. No 14169 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 44-jarige man is 3½ jaar geleden gaan klagen over toenemende vermoeidheid, geringe eetlust en bemoeilijkte stoelgang. Bij onderzoek bleek toen dat hij lijdende was aan een bloedziekte, waarom hij drie jaar geleden met het gebruik van lever begon en daardoor snel verbeterde. Door tegenzin en achteloosheid werd hij al spoedig een ongeregeld gebruiker van lever, doch bemerkte dat hij snel zwakker werd. Sinds twee maanden bemerkt hij een doof gevoel in de voeten. De huisarts adviseerde hem, in verband daarmee, geregeld daags 2 ons lever te gebruiken. Hij heeft zich daaraan echter niet gehouden en gebruikte ongeregeld hoogstens 1 ons lever per dag. De benen zijn toen in

korte tijd veel slechter geworden. Hij kreeg een doof gevoel in beide voeten en een doof gevoel in de toppen van de vingers. Het dove gevoel aan de tenen is geleidelijk naar boven opgeklommen, bereikte de knieën en ging tenslotte op de buik over. Ook heeft hij een bandgevoel om de benen, even boven de knieën, het is alsof er een touw om zit. In de knieën en in de heupen heeft hij een pijnlijk gevoel, terwijl hij de indruk heeft dat ook de botten pijnlijk zijn. De kracht in de benen is snel afgenomen. Tenslotte kon hij hoogstens een kwartier lopen en de laatste weken heeft hij in het geheel niet meer gelopen. Bovendien liep hij slingerend, vooral in de avonduren. Bij stilstaan moest hij zich vasthouden.

Patient heeft geen last van tongpijnen. Geen stoornissen in het gezichtsvermogen, al valt hem het lezen de laatste weken moeilijk. Hij heeft geen last van hoofdpijn, is niet doof geworden, niet duizelig.

De eetlust is matig. Mictie en defaecatie zijn ongestoord. De laatste drie jaar is hij geleidelijk vermagerd. Overigens is hij nooit ziek geweest. Geen misbruik van alcohol.

Vrouw en kinderen zijn gezond.

Onderzoek: Een bleke, vermoeid en zorgelijk uitziende man in matige voedingstoestand. De kleur van de huid is vaal en bleek, de slijmvliezen zijn anaemisch. Foetor ex ore. Het gebit is slecht, veel caries en alveolair pyorrhoe. De tong is glad, glazig rood en opvallend klein.

Pols: 84 per minuut, regulair, aequaal, synchroon, symmetrisch.

Bloeddruk: 125/80.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

In het abdomen is de hepar even palpabel.

Neurologisch onderzoek: Het bewustzijn is ongestoord. De reuk is b.z. intact. Visus: O.D.S. 5/10. Gezichtsvelden intact. Fundus oculi: geen afwijkingen. Pupillen reageren goed op licht en convergentie. Er is b.z. een lichte ptosis met compensatoir optrokken zijn der wenkbrauwen. De oogbewegingen zijn intact. Er is een lichte instelnystagmus bij kijken naar beide zijden. De punten van Valleix zijn niet pijnlijk bij druk. Het gehoor is b.z. goed, rechts iets beter dan links. De smaak is op het voorste en achterste gedeelte van de tong b.z. ongestoord.

Armen: geen atrophie. B.z. een normale tonus der spieren. Geen pijn bij druk op de zenuwstammen. De kracht van de armen en handen is vrij goed. De armreflexen zijn gelijk en levendig. De reflexen van Mayer en Léri zijn b.z. aanwezig. Bij de topneusproef wordt geen ataxie gevonden.

Romp: geen vermindering in kracht van lange rug- en buikspieren. De buikreflexen zijn b.z. normaal aanwezig. Cremasterreflexen links iets lager dan rechts.

Benen: geen atrophie. B.z. pijn bij druk op de kuiten en in het verloop van de N. ischiadicus. Proef van LASÈGUE b.z. positief. De spieren van de benen zijn hypotoon, links is de tonus iets lager dan rechts, het linker bovenbeen ligt plat op de onderlaag. Bij passief bewegen wordt in beide benen een spasmus geconstateerd, links meer dan rechts. Er is een zeer duidelijke parese van beide benen, links meer dan rechts. De kniepeesreflexen zijn b.z. hoog, met uitbreiding. De Achillespeesreflexen zijn b.z. levendig. Rechts is een knieclonus aanwezig. De voetzoolreflex is rechts geen fraaie STRÜMPELL, links een zwak positieve reflex van BABINSKI. Bij de kniehakproef wordt b.z. een duidelijke ataxie waargenomen.

Sensibiliteit: tastzin aan de handen subjectief gestoord met anaesthesie aan de toppen van de vingers. Aan de vingers bovendien hypalgesie en thermhypaesthesie. De vibratiezin is aan armen en handen afgenomen. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers niet gestoord te zijn. De stereognose is intact. Bij onderzoek van de tastzin bestaat hypaesthesie van de knieën af met anaesthesie aan de voeten. Hypalgesie aan de onderbenen, analgesie aan de voorste gedeelten van de voeten. De temperatuurzin is op dezelfde wijze als de pijnzin gestoord. Vibratiezin van het bekken af afgenomen. Diepe gevoel duidelijk gestoord, het bewegen van de grote tenen wordt alleen bij grove excursies waargenomen. De topognose is van de umbilicus af afgenomen.

Proef van ROMBERG: positief. Lopen: spastisch-atactisch. Bij electrisch onderzoek van de kleine voetspieren worden geen afwijkingen gevonden.

Bloedbeeld: hgb. 102%, erythrocyten 4.230.000, kleurindex 1,2; gemiddelde diameter der erythrocyten 7,9 φ, leucocyten 10.500. Differentiële telling: bas. 1%, eos. 1%, myeloc. 0%, jeugdv. 2%, staafk. 2%, segm.k. 55%, lymphoc. 31%, monoc. 8%. Enige anisocytose en poikilocytose.

Urine: alb. –, red. –, urobiline –, sed.: veel phosphaatkristallen.

Gefractioneerd maagonderzoek: na 300 cc alcohol 5%: geen vrij zoutzuur aantoonbaar, geen pepsine, geen lebferment.

Bloed: reactie van WASSERMANN: negatief; reactie van SACHS-GEORGI: negatief.

Bloedsuikercurve: 0,102, 0,179, 0,136, 0,109, 0,084, 0,084 mg%.

Faeces: benzidine: –.

Lumbale punctie: druk 80 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een snelle en directe stijging van de vloeistofspiegel waargenomen. Reactie van NONNE: –. Reactie van PANDY: spoor. Reactie van BENEDICT: (+). Cellen: 4/3 per mm^3. Goudsolcurve: 01343.10000.

Luesreacties in de liquor: negatief.

Praeparaat (No 15526, lab. Pathologisch-Anatomisch Instituut):

Kleuring volgens WEIGERT-PAL: het aantal mergscheden is duidelijk verminderd. In sommige vertakkingen zijn sporadisch enkele mergscheden te zien, in enkele dwarscoupes is geen enkele mergschede te onderkennen.

Kleuring volgens SPIELMEYER: duidelijke vermindering van myeline (afb. 17).

Kleuring volgens MARCHI: in de lengtecoupes worden hier en daar zwart gekleurde fijne draden gezien. In de dwarscoupes zijn duidelijke zwarte ringen, druppels en banden waarneembaar (afb. 18 en 19).

Samenvatting

Een 44-jarige man, lijdende aan pernicieuse anaemie, heeft gedurende drie jaar onregelmatig lever gebruikt. Hierdoor bleef het bloed nagenoeg op peil, doch ontwikkelden zich verschijnselen van neurologische aard, welke van periphere en medullaire aard zijn. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een huidzenuw worden slechts zeer weinig mergscheden gezien en is vettige degeneratie aantoonbaar.

Geval VIII

Reg. No 15270 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 67-jarige man heeft sinds vier jaar een vermoeid gevoel in de benen. Hij heeft veel last van koude voeten. Sinds twee jaar heeft hij zijn werkzaamheden in de werkverschaffing niet meer kunnen verrichten, omdat het lopen vermoeiend en onzeker was geworden, hetgeen de laatste jaren nog is toegenomen. Hij wordt gehinderd door een doof gevoel in de tenen en in de toppen van de vingers. Hij heeft geen last van tongpijn. De eetlust is goed.

Mictie: traag. Defaecatie: diarrhoe, afgewisseld met obstipatie.

Aangezien zijn huisarts een bloedziekte constateerde, gebruikt hij sinds een jaar geregeld lever. Hij heeft geen injecties met leverpraeparaten gehad.

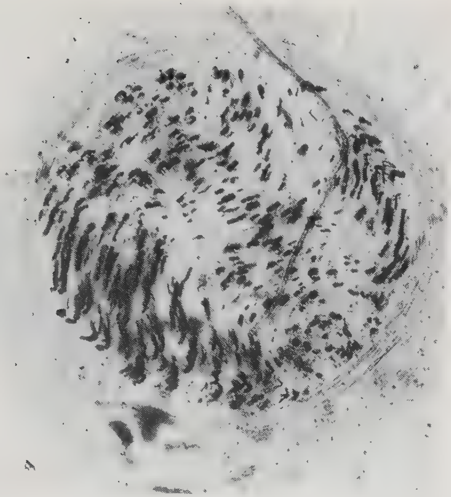
Vroeger heeft hij geen bijzondere ziekten doorgemaakt.

Echtgenote en twee kinderen zijn goed gezond.

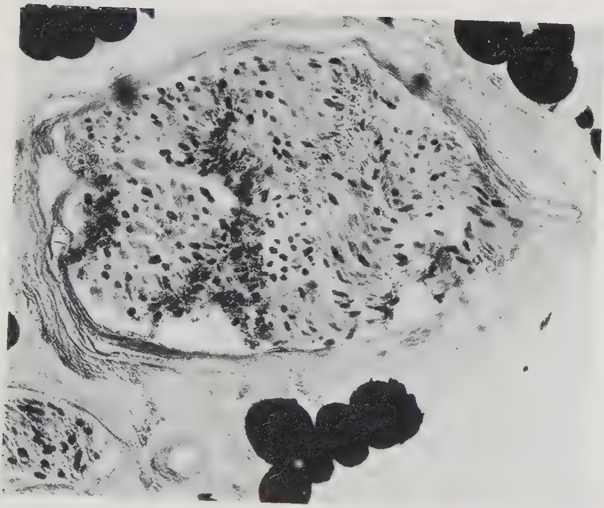
Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk. De huidkleur is bleekgeel. De slijmvliezen zijn matig geïnjiceerd. Aan de hals en in de liezen worden bij palpatie kleine lymphomen gevonden. Er is enig oedeem aan het rechter onderbeen en een duidelijk oedeem aan het linker onderbeen.

De tong is atrophisch, glad. Gebit: enkele carieuze stompjes aanwezig. Pols: 60 per minuut, geen bijzondere kwaliteiten.

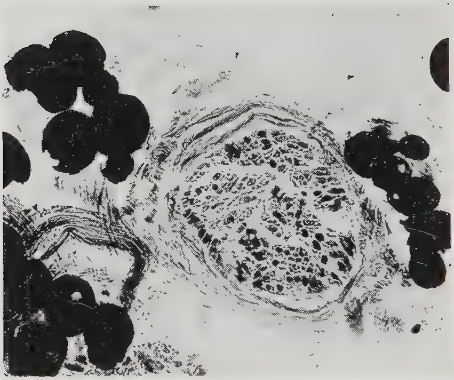
Bloeddruk: 122/65.



Afb. 17



Afb. 18



Afb. 19

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden, de smaak van de tong is intact.

Armen: grove tremor in de rechterhand. Geen atrophie, geen pijn bij druk op de zenuwstammen. De tonus is normaal. De kracht van de armen en handen is behoorlijk, b.z. gelijk. De radius- en bicepsreflexen zijn links lager dan rechts, de tricepsreflex is rechts lager dan links. Bij de topneusproef wordt b.z. enige ataxie gezien.

Romp: De kracht van buik- en lange rugspieren is goed. De buikreflexen zijn laag, in onderste étages niet op te wekken. De cremasterreflexen zijn laag.

Benen: geen atrophie, geen pijn bij druk op de zenuwstammen. Proef van LASÈGUE b.z. negatief. Zowel bij palpatie als bij passief bewegen wordt hypotonie in de beenmusculatuur waargenomen. De kracht van de benen is aanmerkelijk afgenomen, er is b.z. een zware parese. De kniepeesreflexen zijn laag, links lager dan rechts. De Achillespeesreflexen zijn afwezig. De voetzoolreflex is links normaal, rechts zwak positieve reflex van BABINSKI. Er is b.z. een duidelijke ataxie bij de kniehakproef.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn aan de vingers en van halverwege de onderbenen af subjectief afgenomen, geen objectieve stoornissen. Diepe gevoel en vibratiezin zijn aan de handen in lichte mate, aan de benen sterk gestoord. Van het tiende thor. segment af is de discriminatiezin gestoord, toenemend naar distaal.

De proef van ROMBERG is sterk positief, patient kan niet alleen staan. Het lopen is atactisch-paretisch.

Bloedbeeld: hgb. 65 %, erythrocyten 3.350.000, gemiddelde diameter der erythrocyten 8,1 φ, leucocyten 5700. Differentiële telling: bas. 3 %, eos. 12 %, staafk. 2 %, segm.k. 57 %, lymphoc. 22 %, monoc. 4 %; enige anisocytose en poikilocytose.

Bloed: reactie van WASSERMANN: negatief; reactie van SACHS-GEORGI: negatief.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt geen vrij zoutzuur gevonden, geen pepsine en lebferment.

Lumbale punctie: druk 110 mm, bij de proef van QUECKENSTEDT wordt bij persen en bij druk op de halsvenen een normale stijging van de vloeistofspiegel waargenomen. Reactie van NONNE: –. Reactie van PANDY: spoor. Reactie van BENEDICT: (+). Cellen: 4/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00122.10000. De luesreacties in de liquor zijn negatief.

Praeparaat (No 17955, Pathologisch-Anatomisch Instituut):

Haematoxyline eosine: enige bindweefseltoename, overigens geen afwijkingen.

Kleuring volgens WEIGERT-PAL: nagenoeg alle mergscheden verdwenen (afb. 20).

Kleuring volgens VAN GIESON: mislukt.

Samenvatting

Bij een 67-jarige man wordt een secundaire anaemie gevonden. Op grond van het geregeld gebruik van lever en de gevonden afwijkingen in het bloedbeeld, is de mogelijkheid dat hij lijdende is aan pernicieuse anaemie, zeer groot. Bij neurologisch onderzoek worden verschijnselen van periphere en spinale aard gevonden. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een huidzenuw blijken nagenoeg alle mergscheden te zijn verdwenen.

Geval IX

Reg. No 16086 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 55-jarige man klaagt sinds een jaar over pijn in beide benen, vooral in het linkerbeen. Het zijn schietende pijnen, welke bij vermoeidheid toenemen. Bovendien treedt in de benen een geleidelijke krachtsvermindering op en is het lopen slingerend geworden. Patient wordt niet gehinderd door prikkelingen in de vingers en in de tenen.

Patient heeft geen tongpijn. De eetlust is goed. Mictie en defaecatie zijn niet gestoord.

Sinds enige jaren heeft hij last van pijn in de bovenbuik. Eerst werd aan een aandoening van de maag gedacht, doch bij klinisch onderzoek werden galstenen gevonden, waarvoor hij een half jaar geleden werd geopereerd. Sinds deze operatie zijn de pijnen verdwenen. Twee maanden na de operatie heeft hij een longontsteking doorgemaakt, waarschijnlijk van embolische aard.

Overigens is patient nooit ziek geweest. Echtgenote en enig kind zijn goed gezond.

Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk. Normale voedingstoestand. De gelaatskleur is stro-geel. De slijmvliezen zijn normaal geïnjiceerd.

Gebit: veel caries. Tong: niet glad.

Pols: 52 per minuut, regulair, aequaal, synchroon, symmetrisch.

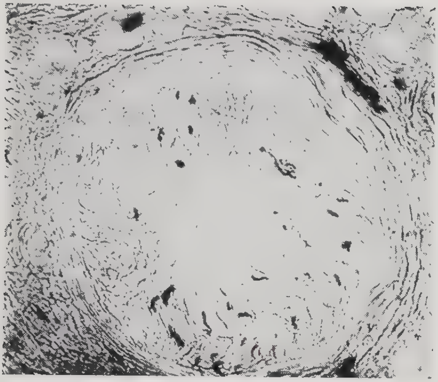
Bloeddruk: 100/65.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

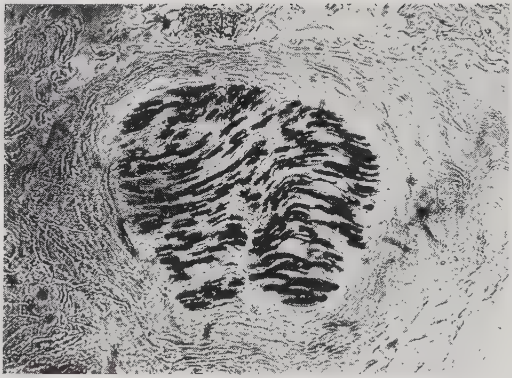
Abdomen: groot litteken van galblaas-operatie.

Bij neurologisch onderzoek blijkt de linkerpupil iets wijder te zijn dan de rechter en enigszins onregelmatig van vorm. De reacties van de pupillen op licht en convergentie zijn normaal. De smaak van de tong is intact. Overigens worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

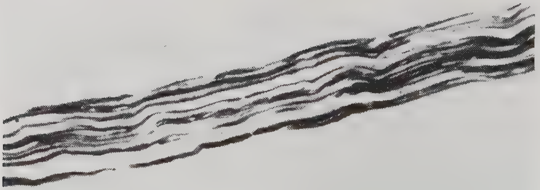
Armen: geen atrophie. Geen pijn bij druk op de zenuwstammen. De spieren van de linkerarm zijn iets hypotoon. De kracht van de armen en de handen is normaal. De armreflexen zijn alle laag. Bij de topneusproef wordt geen ataxie waargenomen.



Afb. 20



Afb. 21



Afb. 22

Buik- en cremasterreflexen: b.z. gelijk, doch laag.
Benen: geen atrophie. De zenuwstammen aan het linkerbeen zijn pijnlijk bij druk. De proef van Lasègue is links positief. Er is hypotonie van de spieren van het linkerbeen. Bij passief bewegen wordt geen spasmus waargenomen. De kracht van beide benen is afgenomen, links meer dan rechts. De dorsaalflexie van de linkervoet is duidelijk minder krachtig. De kniepeesreflexen zijn b.z. aanwezig, links hoger dan rechts. De Achillespeesreflexen zijn b.z. zeer laag. Geen knie- en voetcloni. B.z. zijn de pathologische reflexen van Babinski, Gordon en Rossolimo aanwezig. Er is duidelijke ataxie bij de kniehakproef, links meer dan rechts.

Sensibiliteit: de tastzin is aan de handen en voeten subjectief afgenomen. Pijn- en temperatuurzin zijn normaal. Vibratiezin en diepe gevoel zijn aan de onderste extremiteiten gestoord, doch niet geheel opgeheven. De proef van Romberg is zwak positief. Het lopen is in geringe mate spastisch-paretisch.

Bloedbeeld: hgb. 74%, erythrocyten 4.060.000, gemiddelde diameter der erythrocyten 7,5 φ, leucocyten 4900. Differentiële telling: eos. 1%, staafk. 2%, segm.k. 57%, lymphoc. 36%, monoc. 4%. Enige anisocytose. Er wordt een twijfelachtige normoblast gezien.

Bloed: reactie van Wassermann: negatief; reactie van Sachs-Georgi: negatief.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt geen vrij zoutzuur gevonden, pepsine en lebferment zijn afwezig.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Lumbale punctie: druk 140 mm. Proef van Queckenstedt: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel gezien. Reactie van Nonne: spoor. Reactie van Pandy: spoor. Cellen: 3/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00122.10000.

Praeparaat (No 19889, lab. Pathologisch-Anatomisch Instituut):
Kleuring volgens Weigert-Pal: in de dwarscoupes zijn de mergscheden duidelijk schaars (afb. 21). In de lengte coupes blijken de mergscheden verschillend van dikte te zijn, met verkruimeling en rozenkransvormen (afb. 22). Opvallend is dat de mergscheden zich zeer verschillend en onregelmatig kleuren.

Samenvatting

Bij een 55-jarige patient wordt een achloorhydrie gevonden. Er is een lichte secundaire anaemie. Bij neurologisch onderzoek wijzen alleen de pijnen en de subjectieve stoornis van de tastzin aan de voeten op een aandoening van het periphere zenuwstelsel. Naast deze geringe afwijkingen van periphere aard zijn duidelijke verschijnselen aanwezig, die op een stoornis in de pyramidebanen wijzen.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een huidzenuw van de linkervoet wordt een verlies van mergscheden gezien. De aantoonbare afwijkingen zijn, in overeenstemming met het klinische beeld, slechts gering, doch onmiskenbaar.

Geval X

Reg. No 15017 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 63-jarige man klaagt sinds zeven jaar over een doof gevoel in beide benen, dat plotseling is opgetreden. Het lopen is geleidelijk aan slechter geworden, hij is spoedig vermoeid en onzeker. Hij heeft het gevoel alsof hij het stuur over de benen volkomen verloren heeft. In dezelfde tijd heeft hij een doof gevoel in de handen gekregen, dat eveneens met krachtsvermindering gepaard ging.

Geen pijn in de tong. De eetlust is slecht. Mictie: de urinelozing is bemoeilijkt. Defaecatie: geen bijzonderheden.

Tien jaar geleden zou patient een bloedziekte gehad hebben, waarvoor hij toen, gedurende enkele jaren, lever heeft gebruikt. Overigens is hij nooit ziek geweest.

Echtgenote heeft bloedarmoede en is nerveus, doch overigens goed gezond. Negen kinderen zijn goed gezond.

Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk. De voedingstoestand is goed.

Huid en slijmvliezen: geen afwijkingen.

Tong: geen afwijkingen. Gebit: enige caries.

Pols: 80 per minuut, regulair, aequaal, synchroon, symmetrisch.

Bloeddruk: 160/85.

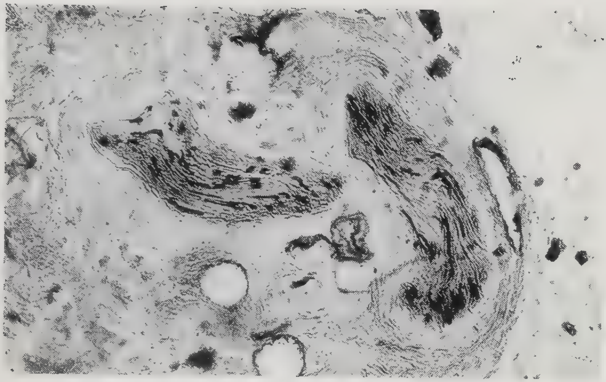
Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

Armen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De tonus van de armspieren is b.z. normaal. De kracht van de armen is normaal, de knijpkracht van de handen is afgenomen. De peesreflexen aan de armen zijn levendig. De reflexen van Mayer en Léri zijn b.z. aanwezig. Er wordt b.z. ataxie bij de topneusproef waargenomen.

Buik- en Cremasterreflexen: b.z. aanwezig.

Benen: geen atrophie. Geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De proef van Lasègue is b.z. negatief. Bij passief bewegen van de benen wordt b.z. spasmus waargenomen. Er is een zware parese van beide benen, naar distaal toenemend. De kniepeesreflexen zijn b.z. levendig. De Achillespeesreflexen zijn opgeheven. B.z. kniecloni. Voetzoolreflexen: b.z. pathologische reflexen van Babinski, Chaddock en Rossolimo. Duidelijke ataxie bij de kniehakproef, rechts meer dan links.



Afb. 23

Afb. 24

Sensibiliteit: de tast- en pijnzin zijn aan de vingertoppen objectief gestoord. Diepe gevoel en vibratiezin aan armen en handen zijn licht gestoord. Tast-, pijn- en temperatuurzin zijn van de knieën af subjectief gestoord met objectieve stoornissen aan de voeten. Diepe gevoel en vibratiezin zijn aan de benen duidelijk gestoord.

De proef van ROMBERG is sterk positief. Het lopen is spastisch-atactisch.

Bloedbeeld: hgb. 100%, erythrocyten 5.360.000, leucocyten 6000. Differentiële telling: eos. 1%, bas. 1%, staafk. 3%, segm.k. 62%, lymphoc. 29%, monoc. 4%.

Bloed: reactie van WASSERMANN: negatief; reactie van SACHS-GEORGI: negatief.

Bloedsuikercurve: 0,084, 0,120, 0,126, 0,121, 0,120, 0,095 mg%.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt geen vrij zoutzuur gevonden.

Lumbale punctie: druk 50 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel gevonden. Reactie van NONNE: +. Reactie van PANDY +. Cellen: 3/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00234.32000.

Praeparaat (No 17476, lab. Pathologisch-Anatomisch Instituut):

Kleuring met haematoxyline-eosine: enige bindweefselvermeerdering.

Kleuring volgens WEIGERT-PAL, VAN GIESON: duidelijke vermindering van de mergscheden (afb. 23 en 24).

Samenvatting

Een 63-jarige patient heeft het typische beeld van een gecombineerde strengziekte. Aangezien over paraesthesieën geklaagd wordt, moet het bestaan van afwijkingen in het periphere zenuwstelsel overwogen worden.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een huidzenuw wordt een duidelijke vermindering der myelinscheden geconstateerd.

Geval XI

Reg. No 22135 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 59-jarige man, sedert één jaar gedetineerd in Veenhuizen, klaagt sinds een half jaar over een slap en machteloos gevoel in de benen, links meer dan rechts. Bovendien heeft hij een doof gevoel in de onderbenen en voeten. Bij het lopen wordt hij gehinderd door een trekkende pijn in de knieën, eveneens in de benen, links hinderlijker dan rechts. Het lopen is niet onzeker geworden.

Patient heeft geen tongpijn. De eetlust is goed. Mictie: dreigende incontinentie. Defaecatie: ongestoord.

Vijf en twintig jaar geleden zou hij voor het eerst deze lasten hebben bemerkt, welke sindsdien in wisselende intensiteit aanwezig zijn geweest, doch nimmer geheel verdwenen waren. Vijf en twintig jaar geleden zou hij lues hebben gehad, waarvoor hij een kuur heeft ondergaan. Twee en twintig jaar geleden heeft hij een pleuritis doorgemaakt. Als zeeman heeft hij een veelbewogen leven gehad, hij is drie maal getrouwd geweest, van twee vrouwen gescheiden, de derde is overleden aan tuberculose. Hij heeft geen kinderen.

Sinds een jaar is hij gedetineerd in Veenhuizen wegens zwerven zonder middelen van bestaan en alcoholmisbruik.

Onderzoek: Patient maakt geen zieke indruk.

Huid: geen anaemie, geen icterus, geen cyanose, spoortje oedeem aan beide onderbenen. De beharing is normaal. De slijmvliezen zijn normaal geïnjiceerd.

Lymphklieren: geen lymphomen.

Bloedvaten: iets verharde art. brachialis.

Gebit: enkele defecten, overigens in zeer goede conditie. Tong: geen bijzonderheden.

Pols: 66 per minuut, regulair, aequaal, goed van vulling en spanning.

Bloeddruk: 130/80.

Thorax: links infraclaviculair wat ingezonken. In de linker axillairlijn een litteken in de vijfde intercostaalruimte.

Ademhaling: enige dyspnoe.

Longen: bij percussie geen afwijkingen. Bij auscultatie worden over beide longen verspreid bronchitische geruisen gehoord.

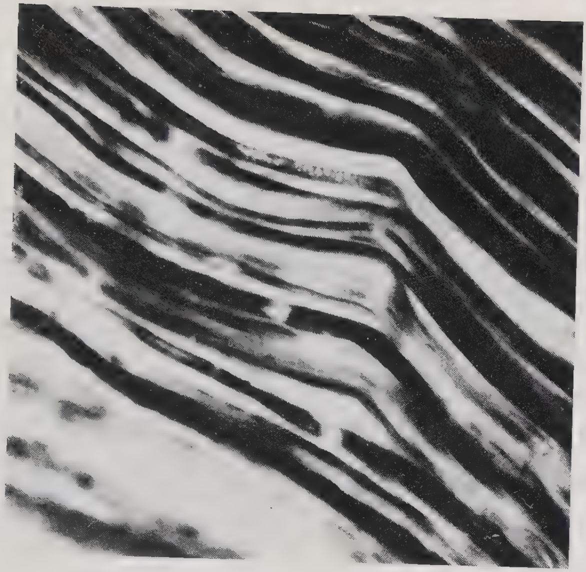
Cor: geen afwijkingen.

Abdomen: geen afwijkingen.

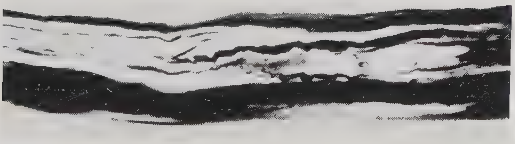
Neurologisch onderzoek: Reuk: intact. Visus b.z. 5/15. Gezichtsvelden b.z. intact. Fundus b.z. normaal. Pupillen: vrij nauw, reageren goed op licht en convergentie. Oogbewegingen ongestoord. Rotatoire nystagmus bij kijken naar rechts, instelnystagmus bij kijken naar links. Gehoor: b.z. in lichte mate afgenomen.

Armen: tremores in beide handen. Atrophie van de kleine handspieren, vooral van de hypothenar links, ingezonken spatiae interossei. Fasciculaire contracties in de kleine handspieren. Geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De tonus van de armspieren is laag. De kracht van de armen is verzwakt, vooral van de onderarmspieren en de kleine handspieren. De radiusreflexen zijn b.z. gelijk, doch laag; de bicepsreflexen zijn b.z. normaal; de tricepsreflexen zijn b.z. zeer laag, doch gelijk; de epicondylusreflexen zijn b.z. laag; de reflex van Mayer is b.z. aanwezig. Bij de topneusproef wordt geen ataxie waargenomen.

Buikreflexen: opgeheven. Cremasterreflexen: b.z. aanwezig, rechts hoger dan links.



Afb. 25



Afb. 26

Afb. 27

Benen: enige atrophie van de gluteaalspieren links, 2 cm atrophie van het linker bovenbeen. Geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De proef van LASÈGUE is b.z. negatief. Bij palpatie voelen de spieren van de benen hypotoon aan, vooral van het linker been. Bij passief bewegen wordt in het linker been enige spasmus waargenomen. De kracht van beide benen is afgenomen, links aanzienlijk meer dan rechts. Er is een zware parese van de M. Quadriceps sin. Kniepeesreflexen: links zeer hoog, rechts levendig. Achillespeesreflexen: links zeer hoog, rechts levendig. Links zijn knie- en voetcloni aanwezig. Voetzoolreflexen: rechts normaal volgens STRÜMPELL, links zijn de pathologische reflexen van BABINSKI en ROSSOLIMO aanwezig.

Sensibiliteit: tast- en pijnzin subjectief gestoord aan linker onderarm en hand en linker voet. Temperatuurzin: ongestoord. Vibratiezin aan beide onderbenen duidelijk gestoord. Diepe gevoel: aan het linkerbeen iets gestoord. De proef van ROMBERG is negatief. Bij het lopen komt de linkervoet met een accent op de grond. Links genu recurvatum.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Bloedbezinking: na 1 uur 6 mm.

Bloedbeeld: hgb. 81 %, erythrocyten 5.360.000, leucocyten 5600. Differentiële telling: eos. 4 %, staafk. 8 %, segm.k. 44 %, lymphoc. 35 %, monoc. 9 %.

Bloed: reactie van WASSERMANN: –; reactie van SACHS-GEORGI: –; CITOCHOL-reactie: –; reactie van KAHN: –; M.B.R.: –; M.K.R.: –.

Gefractioneerd maagonderzoek: histamine-refractaire achylie.

Lumbale punctie: zeer moeilijk, tenslotte wordt sanguinolente liquor verkregen. Druk 110 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel gevonden. Reactie van NONNE: spoor. Reactie van PANDY: spoor. Reactie van BENEDICT: +. Cellen: 25/3 per mm^3. Goudsolcurve: 02432.10000.

De luesreacties in de liquor zijn negatief.

Praeparaat (No 1286, lab. Neurologische Kliniek):

Kleuring met haematoxyline-eosine: geen bindweefselwoekering, geen ontstekingsverschijnselen.

Kleuring volgens SPIELMEYER: op sommige plaatsen zijn de mergscheden duidelijk quantitatief verminderd. De overgebleven mergscheden vertonen een te sterk verschil in kaliber, sommige zijn gezwollen met vacuolen (afb. 25), andere duidelijk onregelmatig draadvormig, een enkele verkruimeld. Men ziet rozenkransvormen, enkele mergscheden zijn kurketrekkervormig (afb. 26).

Kleuring volgens BIELSCHOWSKY: op enkele plaatsen worden de ascylinders gezwollen en gefragmenteerd gevonden, op andere plaatsen ijl, of totaal verdwenen. Het is een typisch voorbeeld van een zeer locaal begrensde degeneratie (afb. 27).

Vetkleuring volgens HERXHEIMER: in het verloop van verscheidene mergscheden worden klein-korrelige, vettige degeneratieproducten gezien. De degeneratie treedt bij voorkeur in enkele, naast elkaar gelegen mergscheden op, die voor een gedeelte zijn te vervolgen (afb. 28). In de MARCHI-praeparaten worden op verscheidene plaatsen bundels mergscheden gezien, welke gezwollen zijn, zwart gekleurd en met zwarte stippeltjes en korrels zijn bezaaid (afb. 29).

Samenvatting

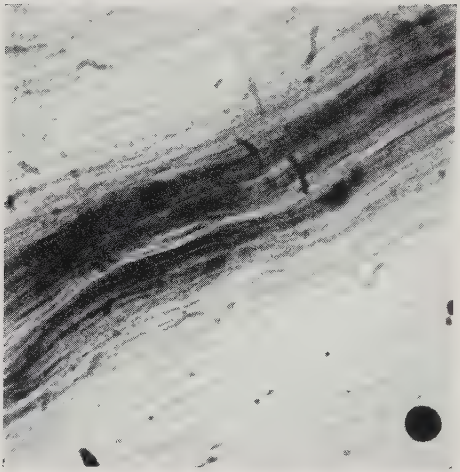
Bij een 59-jarige patient, in het bezit van een histamine-refractaire achylie, worden duidelijke verschijnselen gevonden, welke op een aandoening der periphere zenuwen moeten worden teruggebracht. Daarnaast zijn medullaire afwijkingen onmiskenbaar aanwezig, welke wijzen op een stoornis der pyramidebanen, mogelijk ook der achterstrengen.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van een huidzenuw worden aan de mergscheden en ascylinders aanzienlijke veranderingen gevonden. In hoeverre het voorafgaande alcoholmisbruik van patient van betekenis is geweest, kan niet met zekerheid gezegd worden, doch de ernstige symptomen zijn een half jaar na het staken van het gebruik van alcohol opgetreden.

Op grond van bovenbeschreven eigen waarnemingen mag worden aangenomen dat in alle daarop onderzochte gevallen, van voorwaardelijke deficientie, afwijkingen aan de, door biopsie verkregen sensibele zenuwtakjes voorkomen. Deze afwijkingen waren onafhankelijk van de toestand van het bloed. Bij een ernstige hyperchrome anaemie werden dezelfde veranderingen gezien als in gevallen waarbij het bloedbeeld volkomen normaal was. Men vergelijke daarvoor de gevallen I en X; V en XI.

In alle gevallen werd een vermindering van het aantal mergscheden gezien. In een vroeg-stadium waren alleen de kleinste vertakkingen duidelijk getroffen, zoals in II en V, waarbij de klachten en verschijnselen resp. één jaar en een half jaar bestonden. In een later stadium, waarbij de klachten en afwijkingen reeds jaren aanwezig waren, eventueel gecombineerd met een strengziekte, waren nagenoeg alle mergscheden verdwenen, zoals in VIII en X, resp. vier en zeven jaar na het eerste op-

Afb. 28



Afb. 29

treden der neuritische verschijnselen. Er is dus een parallel-tisme tussen de duur en de ernst der neuritische klachten en afwijkingen enerzijds en de gevonden pathologisch-anatomische degeneraties in de periphere zenuwen anderzijds. Merkwaardig is dat in beginnende gevallen een zeer locaal begrensde degeneratie optreedt. Het maakt de indruk dat enkele, naast elkaar gelegen, mergscheden aan het ziekteproces ten offer vallen (V). In een later stadium vervloeien de locaal begrensde degeneraties met elkaar en blijkt een groter gedeelte van de zenuw pathologisch veranderd te zijn.

De resterende mergscheden tonen duidelijke veranderingen in de vorm van aanzienlijk kaliberverschil, nu eens sterk gezwollen, dan weer draadvormig. Vacuolisaties met abnormale plaatselijke zwellingen komen voor, bovendien fragmentaties met rozenkrans- en kurketrekkervormen. Het kaliberverschil is, zowel in de dwarse als in de lengte coupes zichtbaar.

In drie van de vier daarop onderzochte gevallen werden afwijkingen aan de ascylinders waargenomen, gewoonlijk locaal optredend, in de vorm van vermindering, fragmentatie en het aanwezig zijn van eindkolven (V, VI, XI).

In alle daarop onderzochte gevallen werd een vettige degeneratie gezien, zowel in de kleuring volgens Marchi, als volgens Herxheimer (II, III, IV, V, VII, XI). Ook in de vetkleuringen is een locaal begrensde degeneratie opvallend, zodat in enkele praeparaten naast elkaar gelegen mergscheden, over hun gehele zichtbare lengte, waren gedegenereerd. Daarnaast komen gevallen voor, waarbij de vettige degeneratie over de gehele zenuw diffuus is verspreid (V, VII). Uit de dwars-coupes, gekleurd volgens Marchi, kan men niet opmaken dat de degeneratie aan de peripherie of in het centrum van de zenuw sterker is uitgesproken, de zwarte stippen en ringen waren gelijkmatig over de gehele zenuw verspreid (VII).

Verschijnselen van ontsteking werden niet gezien. In enkele gevallen werd enige perineurale bindweefsel-vermeerdering gezien, welke echter te gering was, om voor de stoornis in de functie van de zenuwvezels, van betekenis te worden geacht.

Het is niet met zekerheid te zeggen hoever de gevonden afwijkingen zich proximaalwaarts van de plaats van resectie uit-

strekken. Zekerheid over deze uitbreiding kan slechts gegeven worden wanneer grote zenuwen over hun gehele verloop worden uitgenomen en aan een uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek, door middel van seriesneden, worden onderworpen. Theoretisch bestaan hier drie mogelijkheden. Het kan zijn dat de afwijkingen zich uitsluitend tot de distale einden van de zenuwen beperken en proximaalwaarts geleidelijk in intensiteit afnemen. Vooral voor de ascylinders kan deze mogelijkheid van betekenis zijn, aangezien men mag aannemen dat de beschermende invloed van de gangliencel op de dichtbij gelegen delen van de axon sterker is dan op de ver afgelegen gedeelten. Een ziek-makende invloed zou daardoor bij geringe intensiteit en duur alleen de meest distale en bij langer bestaan ook de proximale gedeelten aantasten. Men kan ook de mogelijkheid overwegen dat de afwijkingen onregelmatig verspreid over de zenuw voorkomen en dat op grond daarvan op meerdere plaatsen de bovenbeschreven demyelinisatie voorkomt. De waarnemingen van MEDEA, HAMILTON en NIXON, BURGERHOUT en VAN LONDEN, MATHIEU, COENEN en FOSTER, wijzen in deze richting, aangezien door hen afwijkingen werden gezien bij onderzoek van, op willekeurige plaatsen uit de zenuwen genomen stukjes. Als derde mogelijkheid dient een combinatie van beide, hierboven genoemde veronderstellingen te worden overwogen. De distale gedeelten van de periphere zenuwen kunnen, mogelijk ten gevolge van de bloedvoorziening, het sterkst worden getroffen, terwijl daarnaast, over het verloop van de gehele zenuw, locaal begrensde degeneratie-haarden optreden.

Op grond van het voorgaand onderzoek mag thans met zekerheid de veronderstelling, dat de periphere zenuwlaesies slechts een secundair gevolg zijn van de ziekte, worden afgewezen. Het voorkomen van de beschreven afwijkingen in het begin van de ziekte bewijst dat deze pathologische veranderingen op één lijn gesteld moeten worden met de afwijkingen in de zij- en achterstrengen van de medulla en dus zeker niet als een late manifestatie van de ziekte mogen worden geduid. Het is niet mogelijk de waargenomen afwijkingen als gevolg van kachexie of intoxicatie te duiden, aangezien de beschreven patienten geen verschijnselen van intoxicatie hadden en niet kachectisch waren.

Mag men de gevonden afwijkingen, welke hoofdzakelijk van degeneratieve aard zijn, tot de polyneuritis rekenen?

De periphere zenuwen zijn samengesteld uit een aantal zenuwbundels, welke door losmazig bindweefsel, het epineurium, tot één geheel zijn verenigd. Iedere bundel afzonderlijk is omgeven door een straffere bindweefselkapsel, het perineurium, waarvan fijnere tussenschotten, het endoneurium, uitgaan. Dit endoneurium bevindt zich tussen de zenuwvezels, terwijl daarin bovendien bloedvaatjes verlopen.

De zenuwvezel zelf is drie-lagig gebouwd, bestaande uit de ascylinder, met daaromheen de mergschede en tenslotte de schede van Schwann. De ascylinder bevat het axoplasma en de geleidende substantie, de neurofibrillen.

De afwijkingen in de periphere zenuwen bij polyneuritis kunnen bestaan in ontstekingachtige veranderingen in het bindweefsel-steunapparaat, het peri- en endoneurium. In dat geval spreekt men van een interstitiële neuritis. Hierbij treedt door hyperaemie en exsudatie zwelling van de zenuw op, welke voert tot de vorming van celinfiltraten, welke gewoonlijk haardsgewijze over de zenuw verspreid zijn. In enkele gevallen kunnen ook bloedingen optreden. De zenuwvezels kunnen temidden van het ontstoken interstitiële weefsel normaal blijven of degeneratieve veranderingen vertonen als gevolg van druk door de exsudaten, of door inwerking van dezelfde noxe die de interstitiële ontsteking heeft veroorzaakt. In verband met de waargenomen hyperaemie, exsudatie en infiltratie, draagt de interstitiële neuritis het karakter van een echte ontsteking.

De afwijkingen bij polyneuritis kunnen ook het interstitium ongemoeid laten en zich uitsluitend beperken tot de zenuwvezels. Men spreekt dan van een parenchymateuze neuritis (Joffroy), waarbij degeneratieve veranderingen aan de zenuwvezels worden gevonden en van ontsteking, in engere zin, geen sprake behoeft te zijn (degeneratieve neuritis van v. Leyden). Perineurium, endoneurium en epineurium blijven hierbij, behoudens een geringe secundaire bindweefselwoekering, onveranderd. Wordt daarbij primair de ascylinder getroffen, dan spreekt men van een axiale neuritis, waarvan de gevolgen door de degeneratie van Waller zijn gekenmerkt. De mergschede

zal hierbij secundair degenereren, terwijl een vermeerdering van de kernen van Schwann kan optreden.

Wordt de mergschede primair getroffen, dan spreekt men van een peri-axiale neuritis (Gombault). Hierbij wordt de continuiteit van de mergschede verbroken, fragmentatie wordt gezien. Bovendien kan de structuur van de mergschede onduidelijk worden, vacuolisatie treedt op en plaatselijke zwellingen kunnen afwisselen met atrophie (honey-combed appearance, état moniliforme).

Aangezien de degeneratie der mergschede gewoonlijk niet in zijn geheel, doch segmentaal, tussen twee insnoeringen van Ranvier optreedt, is men gewoon van een segmentale periaxiale neuritis te spreken. De geleidingsmogelijkheid van de ascylinder zal hierbij, vooral in het begin, niet geheel worden opgeheven en degeneratie, in de zin van Waller, treedt niet op. Toch zal op den duur, bij een langdurig bestaan der afwijkingen aan de mergscheden, dit zijn invloed op de ascylinder doen gelden, waardoor ook daaraan afwijkingen ontstaan.

De axiale en periaxiale vormen van polyneuritis dragen in het algemeen een meer degeneratief karakter, verschijnselen van ontsteking ontbreken gewoonlijk, hoewel de scheiding niet absoluut is en in enkele gevallen een combinatie van degeneratieve en inflammatoire veranderingen wordt gezien. Waar de ontstekingsverschijnselen geheel ontbreken en uitsluitend degeneratieve veranderingen worden gevonden, wordt de benaming polyneuritis feitelijk ten onrechte gebruikt. De naam heeft zich echter dusdanig ingeburgerd, dat zij zich voorlopig tegenover een andere benaming: ,,teleneurosis multiplex'' (Stintzing) wel zal kunnen handhaven.

Bezien wij in dit licht de afwijkingen, welke aan de periphere zenuwen, bij voorwaardelijke deficientie, worden gevonden, dan mag aangenomen worden dat wij hier met een parenchymateuze vorm van polyneuritis hebben te maken. Er worden immers geen verschijnselen van interstitiële ontsteking gevonden, behoudens enige perineurale bindweefselvermeerdering zijn aan het interstitium geen afwijkingen te zien. Wat het meeste opvalt is de degeneratie en tenslotte het verdwijnen der

mergscheden, welke met vettige degeneratie gepaard gaat. De afwijkingen aan de mergscheden zijn in beginnende gevallen aanwezig, waar de degeneratie der ascylinders nog volkomen ontbreekt (II), pas in latere stadia treden ook axiale veranderingen op (V, XI), Dit doet het waarschijnlijk voorkomen dat wij met een primaire degeneratie der mergscheden hebben te maken, zodat van een periaxiale parenchymateuze polyneuritis gesproken mag worden. Het pathologisch-anatomisch substraat komt overeen met de afwijkingen welke door KINNIER WILSON en ARING c.s. bij pellagra zijn gezien.

Deze bevindingen komen ook overeen met hetgeen het pathologisch-anatomisch onderzoek van het ruggemerg heeft opgeleverd. Ook daar is het proces gekenmerkt door een primair zich oplossen van de mergscheden (BIELSCHOWSKY). De benaming „primaire parenchymateuze degeneratie der mergscheden" (BROUWER) zou ook voor de afwijkingen in de periphere zenuwen de juiste zijn.

Bij voorwaardelijke deficientie treden in de periphere zenuwen en in de lange banen van de medulla gelijkwaardige afwijkingen op. Deze lange banen verschillen slechts van de periphere zenuwen in hun ligging, zij worden wel medullaire banen genoemd, doch zijn „in wezen" niet medullair. Zij zouden er even goed naast kunnen liggen. De eigenlijke medulla is het metamerale ruggemergsgrauw, met de intersegmentale associatieve vezels. Indien deficientie de oorzaak is van de degeneratieve veranderingen, is het uiterst onwaarschijnlijk dat zenuwvezels, gelijk van bouw als die van de lange banen in de medulla, doch meer peripheer gelegen, vrij zouden blijven van dezelfde degeneratieve processen. Deze hypothese, welke de oorzaak was dat in de Neurologische Kliniek te Groningen de volle aandacht aan de verschijnselen van het periphere zenuwstelsel werd geschonken, is door het voorgaande onderzoek bewezen.

HOOFDSTUK IV

PATHOGENESE, DIFFERENTIEEL DIAGNOSE

HET probleem, waarvoor wij ons gesteld zien, bij de bestudering der neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie, heeft zich in de loop der jaren verschoven. Uitgangspunt was de pernicieuse anaemie en de daarbij optredende verschijnselen van neurologische aard. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden opvallende veranderingen in de lange banen van de medulla gevonden, voornamelijk in de achterstrengen en pyramidebanen en men meende daarmede tot een afdoende localisatie te zijn gekomen. De wisselende symptomatologie werd in verband gebracht met de verschillende intensiteit der gevonden anatomische afwijkingen, waardoor nu eens de spastisch-paretische verschijnselen, dan weer de coördinatie-stoornissen zouden overwegen.

Het is begrijpelijk dat men oorspronkelijk de mening huldigde dat de anaemie de oorzaak der medullaire veranderingen was en men kan zich afvragen in hoeverre deze voorstelling in het medische denken nog altijd rondwaart. Toch is het een belangrijke stap voorwaarts geweest, dat men, door de feiten gedwongen, tot de erkenning kwam dat de waarneembare achteruitgang van de kwaliteit van het bloed niet de oorzaak der neurologische afwijkingen kon zijn. Zware gevallen van anaemia perniciosa werden gezien, waarbij tot de dood geen stoornissen van de kant van het zenuwstelsel optraden. Volgens HAMILTON en NIXON ontbreken in 25% der gevallen van pernicieuse anaemie neurologische afwijkingen, volgens HENNEBERG in 20%. Rekent men de paraesthesieën mede, dan zijn deze verhoudingen zeker minder sprekend, doch vast staat dat tussen anaemie en neurologische symptomen geen directe verhouding bestaat. Typische gevallen van gecombineerde strengziekte werden gezien lang voor het manifest worden der bloedafwijkingen. TRÖMNER zag in vier van de zeven gevallen van gecombineerde strengziekte tot aan de dood een normaal bloedbeeld, terwijl bij de sectie de

voor pernicieuse anaemie typische veranderingen in het beenmerg werden gezien. MURPHY beschreef kortgeleden vier gevallen van gecombineerde strengziekte bij een histamine-refractaire achylie, doch zonder afwijkingen in het bloed, welke zeer gunstig reageerden op parenterale levertherapie. Dergelijke waarnemingen hebben tot gevolg gehad dat anaemie en neurologische afwijkingen naast elkaar werden gesteld.

Men leerde naast de pernicieuse anaemie nog een aantal andere toestanden kennen, welke met strengziekten gepaard gaan. Vooral de maligne tumoren van het gastro-intestinale stelsel kunnen daartoe aanleiding geven, terwijl de daarbij optredende anaemie gewoonlijk van het secundaire type is. Ook darmparasieten (botriocephalus latus, anchylostoma duodenalis) hebben in dit verband een ongunstige vermaardheid. Men heeft ook strengziekten gezien bij toestanden waarbij de algemene constitutie in ernstige mate werd aangedaan: alcoholisme (NONNE), diabetes (CZONICZER), haemolytische icterus (CURSCHMANN, DELBEKE en VAN BOGAERT), carcinoom (LUBARSCH), Morbus Basedow (SCHILLING), hypophysaire stoornissen (BIEMOND). Eénmaal zag ik bij een uraemie par manque de selle, in enkele dagen, een ernstige achterstreng-degeneratie ontstaan, welke niet voor herstel vatbaar bleek. Toch zijn deze gevallen uiterst zeldzaam en kunnen in zekere zin als curiositeiten worden beschouwd. Ondanks de klinische gelijkenis blijft het de vraag of dergelijke beelden pathologisch-anatomisch geheel op één lijn gesteld mogen worden met die welke gezien worden bij voorwaardelijke deficientie. Van veel groter belang is het aantal gevallen waarbij zich geen of nog geen anaemie heeft ontwikkeld en waarbij de bovengenoemde ziekten niet als oorzaak kunnen worden aangewezen. Voor deze toestanden achtte men eenzelfde genese als van de pernicieuse anaemie waarschijnlijk. Men heeft oorspronkelijk gemeend daarvoor hypothetische toxinen verantwoordelijk te moeten stellen. Volgens de theorie van HUNTER zou de pernicieuse anaemie worden veroorzaakt door de resorbtie van haemolytische toxinen uit het maagdarmkanaal, geproduceerd door een bijzonder soort streptococcen, welke de maag, door gemis aan zoutzuur, ongehinderd kunnen

passeren. De haemolytische toxinen zouden door inwerking op het beenmerg de directe oorzaak der afwijkingen in het bloed zijn. HURST en BELL hebben, voortbouwend op deze theorie, gemeend dat de oorzaak der spinale veranderingen eveneens in deze richting gezocht moest worden. De door de achloorhydrie aan de vernietiging van het maagsap ontsnapte micro-organismen zouden niet alleen haemolytische, doch ook neurotrope toxinen produceren, welke verantwoordelijk zouden zijn voor het ontstaan der „Myelitis funicularis". De bij gecombineerde strengziekte, ook zonder anaemie, steeds aanwezige achloorhydrie (HURST en BELL; UNGLEY en SUZMAN; GREENFIELD en O'FLYNN), gaf steun aan deze overwegingen.

De neurologie heeft er het hare toe bijgedragen om deze theoretische bespiegelingen te ontzenuwen. Van een myelitis was immers geen sprake (zie hoofdstuk I). Men vond degeneratieve veranderingen, in de vorm van een primaire parenchymateuze degeneratie der mergscheden, gepaard gaande met opstijgende en afdalende degeneratie en gevolgd door een secundaire gliawoekering. Bovendien werden juist die gedeelten van de medulla getroffen, welke door een spaarzame bloedvoorziening waren gekenmerkt, terwijl men bij een toxische genese zou mogen verwachten dat de stoornis zou optreden in die gebieden welke het meest intensief van bloed werden voorzien.

De ontdekking der voorwaardelijke deficientie, als oorzaak der pernicieuse anaemie, heeft tenslotte de theorie der toxische genese voor eens en altijd van haar voetstuk gestoten.

Het herhaaldelijk gezamenlijk voorkomen van anaemia perniciosa en spinale afwijkingen en de bij beide waargenomen achylia gastrica, deed de mogelijkheid overwegen dat ook de neurologische afwijkingen aan voorwaardelijke deficientie hun ontstaan te danken hadden. Het bewijs hiervan is tot heden niet met zekerheid geleverd, al verdient deze theorie ernstige overweging. Ook het familiair voorkomen van pernicieuse anaemie en gecombineerde strengziekte wijst in deze richting. UNGLEY en SUZMAN hebben de familie WATSON beschreven, waarvan twee broers in het bezit waren van een gecombineerde strengziekte, één broer en één zuster een pernicieuse anaemie hadden, terwijl een dochter van de laatste een gecombineerde streng-

ziekte kreeg. Het familiair voorkomen van pernicieuse anaemie en gecombineerde strengziekte werd ook beschreven door HURST, MEULENGRACHT, DORST, JOHANNESSOHN, LIEPELT en TSCHERNING. Ook het feit dat hyperchrome anaemie, met neurologische afwijkingen, na maagresectie voorkomt, pleit ervoor dat de oorzaak der neurologische afwijkingen met de maagfunctie in verband staat. SPILLANE vermeldt het voorkomen van een pernicieuse anaemie na gastrectomie, doch acht dit voor de neurologische afwijkingen zeer ongewoon. SALUS beschreef in 1932 twee gevallen van gecombineerde strengziekte, met achylia gastrica, doch zonder anaemie, resp. veertien en vijftien jaar na gastro-enterostomie en één geval acht jaar na gastrectomie. In 1937 hebben LACROIX en schrijver een geval van hyperchrome anaemie met neurologische afwijkingen na maagresectie beschreven:

Op 25 September 1925 werd een man van 49 jaar in de Interne Kliniek opgenomen met klachten over pijn in de maagstreek na het eten van zware spijzen. Deze pijn kwam ongeveer één uur na de maaltijd en nam daarna weer af, vooral na het drinken van warme melk. De pijn was gelocaliseerd mediaan onder de processus xiphoideus en onder de rechter ribbenboog en straalde uit naar de rug. Tijdens de pijnaanval braakte patient, het braaksel smaakte erg zuur doch bevatte nooit bloed of spijsresten van de vorige dag. Naast de pijn bestonden zuurbranden en speekselvloed. Deze klachten waren reeds achttien jaren aanwezig; zij waren echter de laatste drie maanden zodanig toegenomen, dat patient zich slechts met melk en pap kon voeden. De eetlust was slecht, de ontlasting traag; de man was sterk vermagerd, voelde zich moe en was niet in staat zijn arbeid te verrichten.

Bij onderzoek maakte patient niet de indruk ziek te zijn, hij zag niet bleek. De slijmvliezen waren goed geïnjiceerd. Aan hart en longen werden geen afwijkingen gevonden. De buik was wat opgezet, bewoog matig bij ademhaling en toonde geen abnormale adertekening of zichtbare peristaltiek. Bij palpatie werd een vast aanvoelend, pijnlijk gezwel, zo groot als een kastanje, gevonden in de mediaanlijn tussen processus xiphoideus en navel. In de urine waren geen afwijkingen. In de faeces werd herhaaldelijk occult bloed aangetoond. Zuurgehalte na proefontbijt 20/50, pepsine +. Bij Röntgenonderzoek van de maag werd een grote nis aan de kleine curvatuur, ter plaatse van het voelbare gezwel gezien, daartegenover aan de grote curvatuur een sterke, spastische insnoering. De peristaltiek was normaal. Er was duidelijk een rest na $3\frac{1}{2}$ en 6 uur, waarbij de nis nog afzonderlijk gevuld was. Na 24 uur was de maag leeg.

Daar er vermoeden op maligniteit bestond, werd tot operatie besloten. Deze had 9 October 1925 plaats. Aan het operatieverslag ontlenen wij het volgende: Er is een zweer aan de kleine curvatuur, 1 cm van de pylorus, zichtbaar en voelbaar. Er wordt een grote resectie verricht met daaropvolgende gastro-enterostomie. Pathologisch-anatomisch werd een zweer gevonden, echter zonder verschijnselen van kwaadaardigheid. De man werd in goede toestand ontslagen.

Op 4 Mei 1934 werd hij opnieuw opgenomen met de volgende klachten: Sinds lange tijd had patient een brandend gevoel in de maagstreek vlak na het eten, braakte dan ook af en toe. Hij voelde zich erg moe en slap, was vaak duizelig, had dikwijls dikke benen. Ook had hij de laatste tijd een gelige huidkleur. Verder klaagde hij over een doof gevoel in handen en voeten.

Bij onderzoek bleek de man sterk vermagerd te zijn; hij was zeer bleek en had een wat gelige huidkleur. De slijmvliezen waren zeer bleek, de sclerae niet icterisch. Verder werden bij physisch onderzoek geen afwijkingen gevonden. De urine bevatte urobiline, in de faeces werd bloed aangetoond. Bloedbeeld: hgb. 37%, erythrocyten 1.120.000 per mm^3, kleurindex 1,7; leucocyten 2250 per mm^3; differentiële telling: eos. 2%, staafk. 10%, segm.k. 70%, lymphoc. 16%, monoc. 2%. Verder werden er geen bijzonderheden vermeld. Het maagsap bevatte geen vrij zoutzuur, geen melkzuur.

De patient kreeg een zacht dieet en drie maal daags 1 g ferrum reductum, waarop een aanzienlijke verbetering intrad. Bij ontslag op 31 Juli 1934 was de toestand redelijk. Het bloedbeeld was toen als volgt: hgb. 88%, erythrocyten 3.150.000 per mm^3, kleurindex 1,4.

In September 1934 werd patient poliklinisch onderzocht. Bloedbeeld: hgb. 86%, erythrocyten 3.190.000, kleurindex 1,4; leucocyten 5600, sterke hypersegmentatie; differentiële telling: eos. 4%, staafk. 7%, segm.k. 50%, lymphoc. 37%, monoc. 2%. Urine: urobiline +. Het bilirubinegehalte van het bloedserum bedroeg: 1 E; de directe reactie van Hijmans van den Bergh was negatief.

Aangezien patient klaagde over stijfheid in de benen, snelle vermoeibaarheid, slingerend lopen en paraesthesieën in alle ledematen, werd hij naar de Neurologische Polikliniek verwezen. Bij neurologisch onderzoek werden gevonden een gladde en atrophische tong. Een zeer slecht ontwikkeld spierstelsel aan armen en benen. De kracht van de armen was b.z. matig, de spiertonus laag, de reflexen normaal. Geen ataxie bij de topneusproef. Behalve de paraesthesieën in de vingers werden geen subjectieve stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit der bovenste extremiteiten gevonden. De buikreflexen waren normaal. De kracht van de benen was b.z. duidelijk afgenomen, de spiertonus was bij palpatie en passieve bewegingen laag. De kniepeesreflexen waren zwak, rechts even zwak als links. De Achillespeesreflex was rechts normaal, links zeer zwak. Er werden geen pathologische

reflexen gevonden. Bij de kniehakproef bestond b.z. duidelijke ataxie. De tast- en pijnzin was aan de benen subjectief afgenomen, rechts was een duidelijke stoornis in het diepe gevoel, links een geringe. Het verschijnsel van ROMBERG was positief.

Hierna werd patient met leverpraeparaten behandeld. Op 30 Maart 1935 werd hij opnieuw onderzocht. Bloedbeeld: hgb. 90%, erythrocyten 4.770.000, kleurindex 0,94; leucocyten 4300, reticulocyten 6 per duizend. De gemiddelde doorsnee der erythrocyten bedraagt 7,9 φ, bepaald volgens BOCK. Differentiële telling: eos. 11%, staafk. 10%, segm.k. 35%, lymphoc. 38%, monoc. 6%; anisocytose; enkele normoblasten. Er werd toen geen neurologisch onderzoek verricht.

Op 14 Januari 1936 werd patient opnieuw opgenomen met klachten over paraesthesieën in vingers en onderste ledematen, terwijl de onderbenen steeds koud en gezwollen waren. Hij had het gevoel van op vilt te lopen; de benen waren snel vermoeid en de gang was slingerend. Verder klaagde hij over hartkloppingen, duizeligheid en sterretjes zien. Bij physisch onderzoek werden, behoudens een licht oedeem aan de benen, geen interne afwijkingen gevonden. De urine bevatte een spoor urobiline. In de faeces was geen bloed.

Bilirubinegehalte van het bloedserum: 0,6 E., directe reactie negatief. Het maagsap bevatte geen vrij zoutzuur, geen pepsine, geen melkzuur of melkzuurbacillen. De proef van CASTLE kon niet worden verricht, daar er slechts zeer weinig maagsap werd verkregen. Bloedbeeld: hgb. 108%, erythrocyten 4.540.000, kleurindex 1,2. Er bestond anisocytose en poikilocytose.

Bij neurologisch onderzoek bleek de kracht in de armen b.z. matig te zijn, rechts groter dan links, b.z. was er enige ataxie bij de topneusproef. De reflexen aan de armen waren links zwakker dan rechts. De oppervlakte-sensibiliteit en het diepe gevoel waren aan de armen ongestoord, de vibratiezin was een weinig afgenomen. De buikreflexen waren normaal. Er was een zware parese van beide benen, de spieren waren hypotoon, geen spasmus bij passieve bewegingen. De kniepeesreflexen waren b.z. zwak, de Achillespeesreflex was links opgeheven, rechts zeer zwak. Er werden geen pathologische reflexen gevonden. B.z. was er een zeer duidelijke ataxie bij de kniehakproef. De tastzin was subjectief onder op de buik, in de bilstreek en aan de benen gestoord. Deze stoornis nam naar de uiteinden der ledematen toe met duidelijke, objectieve stoornissen aan de onderbenen en voeten. De pijnzin was gestoord aan de tenen. Het diepe gevoel, bij bewegen van de tenen, was volkomen opgeheven, de vibratiezin zwaar gestoord, evenals de topognose. Het verschijnsel van ROMBERG was sterk positief, de gang duidelijk atactisch-paretisch. Patient werd behandeld met pernaemon en een vitamine B-praeparaat. In de loop van de behandeling kreeg hij erysipelas aan het linkerbeen, welke met hoge koorts gepaard ging. Hij was toen drie weken ernstig ziek. Tijdens

deze ziekte werd, ondanks voortgezette behandeling, een sterke achteruitgang van het bloedbeeld vastgesteld. Dit was na herstel: hgb. 75%, erythrocyten 3.130.000. Eenzelfde achteruitgang toonden zijn neurologische afwijkingen. De armen en benen waren uiterst dun geworden, het lopen was nauwelijks meer mogelijk. Aan de spieren van de onderbenen waren verschijnselen van ontaarding in de vorm van verminderde prikkelbaarheid en langzame, enigszins wormvormige contractie te zien, terwijl de peronaeusmusculatuur van het linkerbeen omkering van de contractieformule toonde.

Na voortgezette behandeling werd patient tenslotte op 22 April 1936 in een zeer goede toestand ontslagen. Het gewicht was toegenomen, de oedemen aan de benen waren verdwenen. De paraesthesieën en het dove gevoel in de handen bestonden niet meer, hoewel deze klachten in voeten en tenen nog in lichte mate bleven. De ledematen waren duidelijk in omvang toegenomen. De kracht van de armen was nagenoeg normaal, van de benen was deze zeer sterk toegenomen, de ataxie was sterk verminderd, het lopen was over grote afstand mogelijk. De oppervlakte-sensibiliteit toonde nog lichte, subjectieve stoornissen aan de benen, echter geen toeneming naar de uiteinden. Diepe gevoel en vibratiezin waren nog licht gestoord, de topognose toonde geen duidelijke afwijkingen. Bij electrisch onderzoek bleken de spieren nog iets verminderd prikkelbaar te zijn (galvan. 9 mA), doch overigens werden geen afwijkingen gevonden. Ook het bloedbeeld was weer aanzienlijk verbeterd: hgb. 96%, erythrocyten 4.580.000, kleurindex 1,05.

Samenvatting

Beschreven wordt een patient, bij wie negen jaar na een grote maagresectie een ernstige anaemie van hyperchrome aard werd vastgesteld. De graad der anaemie werd zeker ook door occult bloedverlies versterkt. Het haemoglobine-gehalte steeg weer na toediening van ijzer. De oorzaak van de bloeding bleef onbekend, het is mogelijk, dat deze werd veroorzaakt door een zweer of gastritis. Röntgenologisch werd hiervan niets gevonden. Het is bekend, dat bij pernicieuse anaemie soms zelfs hevige bloedingen in het maagdarmkanaal ontstaan, zonder anatomische grondslag.

Bovendien werden neurologische afwijkingen gevonden.

Na een voortgezette behandeling met lever volgde wel een aanzienlijke verbetering van het bloedbeeld, maar deze vermocht niet de verergering der neurologische afwijkingen te stuiten.

Op grond van de paraesthesieën, de paresen zonder pyramidebaan-symptomen, de lage peesreflexen, de stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin, de ataxie en de naar de peripherie toenemende stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, moet worden aangenomen, dat er een ernstige degeneratie van de periphere zenuwen bestond, welke tevens door het electrisch onderzoek van de spieren werd bevestigd. De vraag werd overwogen, of er daarnaast ook stoornissen in de zij- en achterstrengen van het ruggemerg waren.

In het neurologische ziektebeeld ontbraken bij herhaald onderzoek de verschijnselen van stoornissen in de pyramidebanen. De mogelijkheid is niet uitgesloten, dat er afwijkingen in de achterstrengen bestonden, op grond van het klinisch-neurologisch beeld kon daartoe echter niet met zekerheid worden besloten.

Zeer opmerkelijk is in deze ziektegeschiedenis de snelle achteruitgang van de algemene toestand, het bloedbeeld en de neurologische afwijkingen, na een doorstane infectie.

Voortgezette behandeling met inspuitbare leverpraeparaten en Vitamine B I gaf tenslotte een fraaie verbetering van de verschijnselen, welke kunnen worden toegeschreven aan een aandoening der periphere zenuwen. Men mag aannemen, dat de voorafgaande operatie een zodanige stoornis in de secretie van het maagdarmkanaal heeft gegeven, dat een hyperchrome anaemie, met de voor pernicieuse anaemie kenmerkende neurologische afwijkingen ontstond, welke gunstig reageerde op de gebruikelijke therapie.

De opvatting dat de neurologische afwijkingen het gevolg zijn van voorwaardelijke deficientie, laat zich met het anatomisch substraat zeer goed in overeenstemming brengen, aangezien de degeneratieve veranderingen bij voorkeur optreden in gedeelten van het zenuwstelsel, welke het minst intensief van bloed worden voorzien en waar dus een toestand van latente deficientie aanwezig kan zijn. Deze theoretische overwegingen hadden bovendien tot gevolg dat het geheel der waargenomen neurologische afwijkingen in breder verband werd gezien. Wanneer deze afwijkingen het gevolg zijn van deficientie is het zeer goed

mogelijk en zelfs waarschijnlijk, dat ook andere gedeelten van het zenuwstelsel, dan de lange banen in de medulla, onder dit gebrek hebben te lijden. Vooral zou dit kunnen gelden voor die gedeelten die eveneens door een spaarzame bloedtoevoer worden gekenmerkt. Daardoor kwam, mede in verband met de steeds voorkomende paraesthesieën, waarvoor tot heden geen afdoende verklaring was gegeven, de oude strijdvraag over het al of niet bestaan van afwijkingen in het periphere zenuwstelsel, weer op de voorgrond. Men zou in dit verband van de emancipatie van het neurologische syndroom kunnen spreken. Zolang men tussen pernicieuse anaemie en de daarbij gevonden neurologische afwijkingen een genetisch verband meende te mogen aannemen en men de laatste door de eerste veroorzaakt dacht, kon de bestudering der neurologische afwijkingen niet voldoende tot haar recht komen. Trof men een ziektebeeld aan dat in vele opzichten overeenstemming met de gecombineerde strengziekte vertoonde, doch werden geen afwijkingen in het bloedbeeld gevonden, dan werd, soms maar al te gemakkelijk, de diagnose op multiple sclerose gesteld, bij het vermoeden op een extra-medullaire tumor een laminectomie overwogen of, in het beste geval, een nadere precisering van de aard der aandoening achterwege gelaten.

Waar het op aankomt is de ziekte in het beginstadium te leren kennen, onafhankelijk van het al of niet bestaan van afwijkingen in het bloedbeeld. Daarom mag men, in de huidige omstandigheden, zich niet meer uitsluitend bepalen tot een onderzoek van het bloed, doch dient tevens een uitvoerig onderzoek naar de functie van de maag te worden ingesteld. Naar mijn mening zal men dan beelden ontmoeten waarbij verschijnselen van periphere aard onmiskenbaar aanwezig zijn, doch de symptomen van medullaire aard nog ontbreken. Vervolgt men deze beelden in de tijd, dan kan men op den duur de verschijnselen van spinale aard zien ontstaan.

In het referaat van Sillevis Smitt over de aetiologie en symptomatologie van de polyneuritis, worden als oorzaken van de parenchymateuze neuritis vermeld de deficientie en de chemische vergiftigingen. Voor wat de deficientie betreft moet de oorzaak uitsluitend gezocht worden in een tekort aan de exogene

factor, het Vitamine B I. Dit tekort kan het ontstaan van een beri-beri ten gevolge hebben. Bij de polyneuritis gravidarum liggen de verhoudingen reeds anders, aangezien hierbij een voldoende hoeveelheid Vitamine B I kan worden toegevoerd, welke door hyperemesis gravidarum en verhoogde uitscheiding van het Vitamine B I, niet tot haar recht komt. Voor het ontstaan van de polyneuritis alcoholica is, in nog sterkere mate, de veranderde stofwisseling onder invloed van het alcoholgebruik van betekenis. Door het overmatig gebruik van koolhydraten en de gestoorde activering van het Vitamine B I, door gewijzigde omstandigheden in de tractus digestivus, kan hierbij een tekort te midden van overvloed ontstaan. In feite is ook dit een vorm van voorwaardelijke deficientie, zij het door ontbreken van de exogene factor. Ik meen dat er ook toestanden van voorwaardelijke deficientie voorkomen waarin, ook zonder alcoholmisbruik, bij voldoende toevoer van Vitamine B I, doch ontbreken van een endogene factor, een ziektebeeld kan ontstaan dat door verschijnselen van periphere aard wordt gekenmerkt. *Dit ziektebeeld moet gezien worden als een voorstadium van de gecombineerde strengziekte. In enkele gevallen blijft het beperkt tot deze periphere verschijnselen, terwijl in alle gevallen van gecombineerde strengziekte degeneraties der periphere zenuwen worden aangetroffen.*

Differentieel diagnose

Wanneer men tracht het ziektebeeld der neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie in het beginstadium te diagnostiseren, zal de begrenzing ten opzichte van alle andere vormen van polyneuritis moeilijkheden kunnen geven. Het is onwaarschijnlijk dat deze moeilijkheden zullen ontstaan bij de differentieel diagnose ten opzichte van de acute vorm van beriberi. Deze ziekte, in ons land slechts sporadisch door import voorkomend, is gekenmerkt door een vrij plotseling optreden van zeer ernstige verschijnselen van polyneuritis, gewoonlijk enkele dagen voorafgegaan door een stadium van algemene malaise. In korte tijd ontwikkelen zich de symptomen van een aandoening van het periphere zenuwstelsel, in de vorm van een slappe verlamming, vooral aan de benen, terwijl de spieren van

romp en bovenste extremiteiten eveneens getroffen kunnen zijn. Verlammingen van de ademhalingsspieren, van de spraak- en slikmusculatuur kunnen voorkomen, terwijl in zeer ernstige gevallen alleen de oogspieren vrij blijven. Deze polyneuritische verschijnselen kunnen door circulatie-stoornissen en stoornissen in de waterhuishouding worden gecompliceerd. In sommige gevallen staan de cardiale afwijkingen geheel op de voorgrond, gekenmerkt door tachycardie, praecordiale pulsaties, uitgezette halsvenen en vergroting van hart en lever. In het merendeel van deze gevallen wordt tevens oedeem waargenomen, de zogenaamde natte vorm van beri-beri. Het oedeem begint zich gewoonlijk te vormen om de enkels, stijgt op aan de benen en bereikt tenslotte de romp en de bovenste extremiteiten. In sporadische gevallen kan het oedeem zeer locaal of ook gegeneraliseerd aanwezig zijn.

Naast deze ,,pernicieus'' verlopende gevallen van beri-beri zijn de subacute en chronische vormen waargenomen. Daarvan komt alleen de chronisch verlopende droge vorm, voor de differentieel diagnose ten opzichte van de neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie, in aanmerking. Hierbij komt een symmetrische multiple neuritis voor, gekenmerkt door paraesthesieën, pijnen en vermoeidheidsgevoel, in uitgesproken gevallen met atrophieën, ernstige motorische stoornissen, verlaagde of opgeheven peesreflexen, zware ataxie en sensibiliteitsstoornissen in handschoen- en sokvorm aan alle extremiteiten. Ook in deze vorm treden de afwijkingen gewoonlijk het eerst op aan de benen. De in ons land sporadisch voorkomende gevallen zullen door de combinatie van motorische en sensibele verschijnselen bij de differentieel diagnose moeilijkheden kunnen opleveren. Dit geldt te meer omdat bij de chronische vorm van beri-beri de klachten over paraesthesieën in vingers en tenen, pijnen in de kuiten en een ondragelijk gevoel van koude in de onderste extremiteiten, voorkomen. De pijnen in de benen kunnen daarbij zo heftig zijn, dat aan een claudicatio intermittens kan worden gedacht. De motorische verschijnselen staan gewoonlijk op de voorgrond, ,,dropping feet'' kunnen zich ontwikkelen en een typische hanentred kan worden waargenomen. Daarnaast kunnen alle kwaliteiten der sensibiliteit

worden aangetast, terwijl in de phase van herstel het diepe gevoel het langst gestoord blijft. Hoewel het ziektebeeld voornamelijk door de verschijnselen van een aandoening der periphere zenuwen wordt bepaald, zijn bij pathologisch-anatomisch onderzoek toch ook verspreide haarden in de medulla, voornamelijk in de achterstrengen, gevonden. Interessant is bovendien dat de distale gedeelten der periphere zenuwen het eerst en het meest zijn getroffen, waarbij zowel de mergscheden als de ascylinders zijn aangedaan (SPILLANE). De chronische beriberi heeft de neiging bij behandeling met absolute bedrust en grote dosis Vitamine B I snel te verbeteren, wanneer althans de ziekte niet te lang heeft bestaan. Bij de polyneuritis bij voorwaardelijke deficientie is dit niet het geval.

Met het oog op de differentieel diagnose dienen hiernaast alle andere vormen van polyneuritis genoemd te worden, in de eerste plaats die, welke veroorzaakt worden door een verhoogd verbruik, een verminderde resorbtie of een verhoogde uitscheiding van het anti-neuritische Vitamine B I. Men zou in deze gevallen van secundaire beri-beri kunnen spreken. In dit verband moet de alcoholpolyneuritis genoemd worden, waarbij het tegelijkertijd bestaan van degeneratieve veranderingen in de achterstrengen overwogen moet worden (NONNE, JUBA). Het is BRAUN (geciteerd door SIEMERLING) gelukt bij honden en konijnen, door chronische alcohol-intoxicatie, duidelijke pathologisch-anatomische veranderingen in de periphere zenuwen en in de achterstrengen te verwekken. Bekend zijn verder de polyneuritiden in graviditeit en puerperium. Anamnese en nauwkeurig klinisch onderzoek kunnen hier licht brengen. Ook op de bodem van gastro-intestinale stoornissen, chronische diarrhoeën, ulceratieve en maligne processen in het maagdarmkanaal, kunnen stoornissen in de verwerking van het Vitamine B I ontstaan. Om deze vormen op het spoor te komen is een nauwkeurig klinisch onderzoek van het intestinale stelsel noodzakelijk, waarbij een volledig Röntgenologisch onderzoek niet vergeten mag worden. In het beginstadium zullen deze toestanden van secundaire beri-beri, wat het neurologische beeld betreft, niet te onderscheiden zijn van de degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen bij voorwaardelijke defi-

cientie. Daar aangenomen moet worden dat de resorbtie van het Vitamine B I, door een bestaande achylia gastrica, wordt bemoeilijkt, komt men af en toe voor moeilijkheden te staan, welke alleen door de tijd kunnen worden opgelost. In beide gevallen wordt de diagnose polyneuritis gesteld op het voorkomen van paraesthesieën aan de distale einden der extremiteiten, neuralgische pijnen, in ernstiger vormen gecompliceerd door paresen, verlaagde of opgeheven peesreflexen, coördinatiestoornissen, stoornissen in alle kwaliteiten der sensibiliteit aan de peripherie der extremiteiten. In dit verband is de volgende ziektegeschiedenis uiterst instructief:

Een 37-jarige patient kreeg twee maanden voor het onderzoek een zeurderige pijn in de rechterarm. Enige weken daarna kreeg hij last van dove vingers en tenen. Een rustkuur van enkele dagen bracht hierin enige verbetering, doch na werkhervatting kwamen de lasten in ernstiger mate terug. Het dove gevoel breidde zich uit over de handen, vervolgens in het rechter onderbeen. Patient had tenslotte het gevoel alsof zijn benen van elastiek waren geworden, hij werd onzeker bij het lopen en moest zich af en toe vasthouden om vallen te voorkomen. Applaudisseren was hem zeer onaangenaam aan de handen. Gedurende het bestaan van deze klachten voelde patient zich zeer vermoeid en werd prikkelbaar.

Hij heeft geen tongpijn. De eetlust is goed. Mictie en defaecatie zijn ongestoord. Voorafgaand heeft patient geen infecties doorgemaakt. Hij is altijd goed gezond geweest, heeft zich steeds krachtig kunnen voeden.

Bij onderzoek blijkt patient een krachtig gebouwde man te zijn met een frisse gelaatskleur. Bij somatisch onderzoek worden geen aanwijzingen voor het bestaan van een focale infectie gevonden: het gebit is goed verzorgd, de tonsillen zijn niet geprikkeld of vergroot. De tong is niet glad, niet rood.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden. Supraclaviculair en in de sulci bicipitales wordt pijn bij druk aangegeven. De kuiten zijn eveneens pijnlijk bij druk. De proef van Romberg is zwak positief. Verdere neurologische afwijkingen worden niet gevonden.

Op grond van de neuralgische pijnen, de paraesthesieën, de drukpijnlijke zenuwstammen en kuiten werd de diagnose gesteld op polyneuritis.

Het verdere klinische onderzoek gaf de volgende uitkomsten:

Bloed: bezinking: na 1 uur 14, na 2 uur 34 mm.

Bloedbeeld: hgb. 100%, erythrocyten 5.880.000, leucocyten 9800, staafk. 2,5%, lymphoc. 11,5%, segm.k. 82,5%, monoc. 3,5%.

Gefractioneerd maagonderzoek:

	vrij zuur	totaal zuur
I	0	6
II	0	6
III	0	7
	Histamine-injectie	
IV	0	4
V	0	7
VI	0	4
VII	0	8
VIII	0	4
IX	0	8
X	0	3
XI	0	6
XII	0	4

Nuchtere bloedsuikerwaarde: 0.103 mg%.
De luesreacties in het bloed zijn negatief.
Urine: alb. –, red. –, sed. geen bijzonderheden.

Lumbale punctie: druk 90 mm. Proef van QUECKENSTEDT bij druk op de halsvenen en bij persen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel waargenomen. Reactie van NONNE: spoor. Reactie van PANDY: spoor. Reactie van BENEDICT: spoor. Cellen 8/3 per mm^3. Goudsolcurve: 01221.00000.

Samenvatting

Bij een 37-jarige patient treden paraesthesieën en neuralgische pijnen in alle extremiteiten op. Bij onderzoek worden geringe neurologische afwijkingen gevonden, bestaande in lichte pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen en kuiten, een spoortje ROMBERG. Er wordt een histamine-refractaire achylie gevonden.

De diagnose werd gesteld op polyneuritis door voorwaardelijke deficientie. Het blijft de vraag of deze polyneuritis als een secundaire beri-beri geduid moet worden of dat wij hier te maken hebben met de degeneratie der periphere zenuwen, zoals deze bij pernicieuse anaemie en gecombineerde strengziekte wordt gezien.

In de latere stadia is gewoonlijk een duidelijk verschil aan te wijzen, aangezien bij secundaire beri-beri spinale afwijkingen in de vorm van pyramidebaan-symptomen of verschijnselen van een degeneratie der achterstrengen gewoonlijk niet voorkomen.

Voor de differentieel diagnose is het van belang nog andere vormen van polyneuritis te vermelden. De polyneuritis postdiphterica, welke, door op de voorgrond treden van ernstige stoornissen in diepe gevoel en daarmede gepaard gaande coördinatiestoornissen, tot vergissing aanleiding kan geven, zal zich door de anamnese en de gewoonlijk voorafgaande accomodatieparese, verlamming van palatum molle en slikmusculatuur, voldoende duidelijk onderscheiden. De polyneuritis diabetica dient door het bepalen van de bloedsuikerwaarde te worden uitgesloten. De aandoening der periphere zenuwen bij lepra, jicht en haematoporphyrinurie zijn uitermate zeldzaam en dragen zo bijzondere kenmerken dat deze ziektebeelden wel nimmer tot vergissing aanleiding zullen geven. De polyneuritiden door chemische vergiffen (lood, arseen, triorthocresylphosphaat, sulfa-methyl-thiazol) hebben een uitgesproken voorkeur tot het produceren van motiliteitsstoornissen in de distale spiergroepen, terwijl zij zich bovendien door in intensiteit achterblijvende sensibiliteitsstoornissen van alle andere vormen van polyneuritis onderscheiden.

In een meer gevorderd stadium, waarin de verschijnselen van periphere aard met spinale afwijkingen worden gecompliceerd en ten dele overdekt, treden andere differentieel diagnostische vragen op. Hier moet in de eerste plaats de multiple sclerose genoemd worden. Aangezien achylia gastrica een toevallige bevinding kan zijn, is het niet uitgesloten dat men een enkele maal ook bij multiple sclerose een dergelijke waarneming doet. Inderdaad vindt men bij deze ziekte af en toe een histaminerefractaire achylie. De moeilijkheden worden nog groter wanneer wij met TRÖMNER aannemen dat bij gecombineerde strengziekte nystagmus en scanderende spraak aanwezig kunnen zijn. Ik heb dit nimmer gezien en de voorbeelden zijn niet in alle opzichten overtuigend. Toch ontmoetten UNGLEY en SUZMAN, in twee gevallen van 61 patienten, de klacht over dubbelzien en in zes gevallen zagen zij nystagmoide bewegingen der ogen. Hoe dit zij, in ieder geval zal naar andere differentieel diagnostische kenmerken gezocht moeten worden. Nauwkeurig opnemen der anamnese en consciëntieus onderzoek

kunnen voor vergissingen behoeden. Toch is het niet geheel juist aan te nemen dat één of meer remissies uitsluitend bij sclerosis multiplex voorkomen en bij voorwaardelijke deficientie zouden ontbreken. Het is ook niet juist dat neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie, in tegenstelling met multiple sclerose, alleen op hogere leeftijd voorkomen. Ondanks de bovengenoemde waarnemingen van TRÖMNER, UNGLEY en SUZMAN kan toch in het algemeen worden aangenomen dat voorafgaande klachten over dubbelzien of visusvermindering op één oog, tegen de diagnose voorwaardelijke deficientie pleiten. Paraesthesieën komen bij multiple sclerose voor, doch meestal aan een gedeelte van een hand of voet en zelden aan alle extremiteiten. Het optreden van pijnlijke, althans zeer hinderlijke paraesthesieën aan alle vingers of tenen, pleit voor de diagnose voorwaardelijke deficientie, vooral wanneer deze paraesthesieën gepaard gaan met neuralgische pijnen en objectieve stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit (TRÖMNER). Bij multiple sclerose verdwijnen de buikreflexen gewoonlijk in een vroeg stadium, bij voorwaardelijke deficientie is dit, zelfs in een vergevorderde toestand, zeldzaam. Wanneer bij verlaagde peesreflexen aan de benen, pathologische reflexen worden gevonden, moet aan het bestaan van een voorwaardelijke deficientie gedacht worden. Verder kan het liquorbeeld betekenis hebben, aangezien bij voorwaardelijke deficientie steeds negatieve uitkomsten worden gevonden.

Het liquoronderzoek kan van zeer grote betekenis zijn voor de differentieel diagnose ten opzichte van myelitis en lues spinalis.

Een tumor medullae, in het bijzonder de extramedullaire tumoren, kunnen door druk, vooral wanneer zij aan de achterkant gelocaliseerd zijn, een achterstreng-syndroom in het leven roepen. HYLAND en FARQUHARSON hebben erop gewezen dat bij extra-medullaire tumoren de stoornis in het diepe gevoel gewoonlijk meer uitgesproken is dan in de vibratiezin. Wordt dit beeld gecombineerd met één- of dubbelzijdige pyramidebaansymptomen, dan kan een gecombineerde strengziekte op bedriegelijke wijze worden nagebootst. Worden bovendien de spino-thalamische banen getroffen, waardoor het beeld van een

dwarslaesie ontstaat, dan kan dit zeer veel gelijken op het in het tweede hoofdstuk beschreven derde stadium van de neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficienteie. Een dergelijke vergissing kan noodlottige gevolgen hebben. Optredende wortelpijnen kunnen de juiste weg wijzen, terwijl de lumbale punctie, met bepaling van de doorgankelijkheid van het lumbaalkanaal, door middel van de proef van QUECKENSTEDT, de ware verhoudingen aan het licht kan brengen.

Bij de differentieel diagnose dient ook de arteriosclerosis medullae vermeld te worden. Hoewel dit ziektebeeld zeer zeldzaam is en men, volgens BIEMOND, op grond van de pathologisch-anatomische bevindingen, beter van een arteriolosclerosis medullae kan spreken, moet toch aangenomen worden dat het beeld zich als strengziekte kan voordoen. Hierbij ontbreken de voor voorwaardelijke deficientie zo typische klachten over paraesthesieën aan de distale einden der extremiteiten. Over het algemeen staan de verschijnselen der zijstrengen meer op de voorgrond en anamnestisch is het optreden van intermitterende stijfheid van beide benen van belang. Blijft de aandoening tot een degeneratie der pyramidebanen beperkt, dan kunnen zich contracturen ontwikkelen. Breidt het proces zich ook over de achterstrengen uit dan kan de oorspronkelijk bestaande hypertonie verminderen of verdwijnen. Een arteriolosclerosis medullae moet overwogen worden wanneer bij patienten, met verschijnselen van algemene arteriosclerose, voor de strengziekte geen andere oorzaak is te vinden.

Dat de tabes dorsalis, na nauwkeurig onderzoek en het verrichten van lumbale punctie nog moeilijkheden kan geven, is niet te aanvaarden.

Meer moeilijkheden kunnen ontstaan bij de differentieel diagnose ten opzichte van ergotismus en pellagra, waarom bij deze ziektebeelden iets langer dient te worden stilgestaan. Beide zijn in deze streken zeer zeldzaam, zeker het ergotismus, terwijl pellagra af en toe wordt waargenomen (BUSCHKE en LANGER, BRESTER en HULST, CHOLZEN, EUSTERMAN en O'LEARY, HESS THAYSEN, HERMANS en SCHOTMAN, KLAUDER en WINKELMAN).

Onder ergotismus verstaat men een ziektetoestand, welke zijn ontstaan te danken heeft aan het gebruik van moederkoren

(secale cornutum), door te hoge medicamenteuze dosering of het eten van brood, verontreinigd met moederkoren. De ziekte is door hygienische maatregelen zeer zeldzaam geworden. Het lijden kan acuut en chronisch optreden. De acute vergiftiging is gekenmerkt door een ernstige maagdarm-stoornis, gepaard gaande met hoofdpijn, spierzwakte en polsverlangzaming. In dit acute stadium kunnen bovendien epileptiforme insulten en acute psychosen optreden, in zeer ernstige gevallen coma en excitus. In het chronische ziektebeeld staan de paraesthesieën op de voorgrond, daarnaast stoornissen van de maagdarmtractus en nerveuze klachten. Psychische stoornissen, voornamelijk van depressieve en manische aard, kunnen zich aansluiten, doch het optreden van hallucinaties en delirante verschijnselen is in dit stadium uiterst zeldzaam.

Het neurologische beeld is gekenmerkt door paresen met gewoonlijk verlaagde peesreflexen, ataxie, pijnen en gevoelsstoornissen, waarbij de stoornissen in het diepe gevoel overwegen ten opzichte van de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit. Blaasklachten kunnen optreden. Epileptiforme insulten kunnen, ook in het chronische stadium, voorkomen. Aan huid en nagels zijn trophische stoornissen te zien. Volgens Tüczek is een parenchymateuze degeneratie der achterstrengen, vooral van de strengen van Burdach, de basis der neurologische verschijnselen. Het neurologische ziektebeeld bij ergotismus behoort dus geheel tot het gebied van de strengziekten, zodat het bij de differentieel diagnostische overwegingen in aanmerking moet worden genomen.

Een uitvoerige beschrijving van het ziektebeeld pellagra is hier zeker op zijn plaats, vanwege de verwantschap in aetiologie en klinische symptomatologie met de anaemia perniciosa. Het optreden van pellagra werd vroeger toegeschreven aan het gebruik van bedorven mais. Dit kan thans niet meer worden volgehouden, aangezien pellagra ook voorkomt bij mensen die nimmer mais hebben gebruikt. Bonhoeffer, Buschke en Langer zagen, na de eerste wereldoorlog in Berlijn, gevallen van deze ziekte. Goldberger en Wheeler zagen pellagra optreden bij gevangenen. Schüffner en Kuenen bij aan beri-beri lijdende Chinezen. In Europa werd pellagra een enkele maal

waargenomen in de gestichten bij lijders aan ernstige psychosen, waarbij door voedselweigering of stoornissen in de stofwisseling, verband houdend met de psychose, ernstige inanitie voorkomt. Bekend is dat alcoholisme tot het uitbreken van pellagra kan praedisponeren (WINKELMAN). Bij een overigens voldoende voeding kan het bestaan van gastro-intestinale stoornissen, vooral carcinoma ventriculi, het optreden van zogenaamde secundaire pellagra bevorderen (HESS THAYSEN). Hetzelfde zagen EUSTERMAN en O'LEARY bij benigne aandoeningen van de tractus intestinalis. Een helder inzicht in de aetiologie van deze ziekte is tot heden niet verkregen. Er zijn aanwijzingen dat de primaire pellagra veroorzaakt wordt door het ontbreken van een nog niet gedefinieerde factor in het voedsel, de zogenaamde pellagra preventing factor. De secundaire pellagra zou veroorzaakt worden door een stoornis in de resorbtie van deze p.p. factor, een vorm van endogene avitaminose (HESS THAYSEN). Er zijn ook aanwijzigingen dat een „intrinsic factor", welke in normaal maagsap en in de lever zou voorkomen, een rol zou spelen bij het ontstaan van de ziekte. Het herhaaldelijk voorkomen van achloorhydrie (90%) en anaemie wijzen in deze richting. De anaemie is echter zelden van het hyperchrome type en het beenmerg toont geen verschijnselen van hyperplasie. SEYDENSTRICKER verkreeg een dramatische verbetering in acht van de tien gevallen door toediening van normaal maagsap. CRUTSCHFIELD meent: pellagra is rarely seen in patients, not suffering from some previous disease that disturbs the metabolism." Voor het doorgronden van de aetiologie, en dit geldt voor iedere vorm van voorwaardelijke deficientie, zal men meer moeten weten van de gastro-intestinale secreties en de factoren die een normale assimilatie van voedsel beïnvloeden of verstoren.

Het ziektebeeld is zeer veelvormig en kan reeds daardoor voor verwarring met andere toestanden van voorwaardelijke deficientie behoeden. Pellagra is over het algemeen gekenmerkt door vier groepen van verschijnselen:

1e van algemene aard;
2e van het maagdarmkanaal;
3e van de huid;
4e van het zenuwstelsel.

Als verschijnselen van algemene aard moeten in de eerste plaats genoemd worden de klachten in het begin van de ziekte, welke de indruk maken van neurasthenische aard te zijn. Geklaagd wordt over spoedig optredende vermoeidheid, insufficientiegevoel, hoofdpijn, slapeloosheid en vasomotorische stoornissen in het gelaat. Men heeft bovendien waargenomen een lage bloeddruk en een opvallende vermagering, welke door de diarrhoeën niet geheel verklaard kan worden.

Van de kant van het maagdarmkanaal worden gevonden een foetor ex ore, stomatitis, ptyalismus, tandvleesbloedingen, kersrode gladde tong, anorexie, braken, vaak diarrhoe, soms obstipatie. Bij maagonderzoek worden lage zuurwaarden gevonden, in een belangrijk percentage achylia gastrica.

De huidverschijnselen zijn gekenmerkt door symmetrische pigmentaties aan gelaat, hals, armen en benen. De pigmentaties in het gelaat zijn gewoonlijk vlindervormig, aan de hals kan een „collier de Casal'' gezien worden. De pigmentaties aan armen en benen kunnen zich over handen en voeten uitbreiden, doch worden ook in de vorm van circulaire banden om pols en onderbeen gezien. De huidafwijkingen treden gewoonlijk acuut op in de vorm van een erytheem, dat zich, onder pigmentering en hyperkeratose, in een roodbruine verdikking verandert.

De verschijnselen van de kant van het zenuwstelsel zijn rijk geschakeerd en zijn zowel van psychische als van neurologische aard. Bij de beoordeling der psychische stoornissen moet echter in overweging genomen worden dat pellagra niet alleen psychische stoornissen veroorzaakt, doch zich ook tijdens een psychose kan ontwikkelen. In het begin van de ziekte wordt de psychische toestand gewoonlijk gekenmerkt door enige apathie, welke geleidelijk in intensiteit kan toenemen. De reacties worden langzamer, de opvatting wordt bemoeilijkt, de gedachtengang vertraagd, de spraak onduidelijk. Tenslotte kan de patient in een stupor komen. Daarnaast kunnen zich depressieve beelden ontwikkelen. Ook delirante toestanden komen voor, vooral in de nacht, gepaard gaande met onrust, hallucinaties en waandenkbeelden. Overdag kan de patient dan weer opvallen door een geordend gedrag.

Voor deze studie zijn in het bijzonder van belang de neuro-

logische afwijkingen. Gedeeltelijk kunnen deze gelijk zijn aan die, welke gevonden worden bij voorwaardelijke deficientie, anderszijds treden afwijkingen op welke in laatstgenoemde omstandigheden niet worden aangetroffen. Geklaagd wordt over oorsuizen, duizeligheid en paraesthesieën. De paraesthesieën treden vooral aan de onderste extremiteiten op en kunnen zeer pijnlijk zijn, doch de prikkelingen kunnen zich ook over het gehele lichaam uitbreiden. Aan de benen komen hinderlijke sensaties van een koud of branderig gevoel voor. Aan de extremiteiten ontwikkelt zich een parese, waarbij de aanzienlijke spasmus opvalt. De spierstijfheid kan zo duidelijk zijn uitgesproken, dat, vooral ook in verband met de psychische stoornissen, de mogelijkheid van een katatone stupor moet worden overwogen (FLINKER). De peesreflexen zijn verhoogd, met uitbreiding van de reflexogene zône, in latere stadia treden ook cloni op. Verlaging van de peesreflexen komt een enkele maal voor, vooral van de Achillespeesreflexen. Van de pathologische reflexen kunnen in de eerste plaats de reflexen van GORDON en ROSSOLIMO optreden, in een vergevorderde toestand kan men ook de reflex van BABINSKI waarnemen. Incontinentia urinae et alvi kan optreden. De spasmus is gewoonlijk meer uitgesproken dan de ataxie, doch enige onzekerheid bij het lopen en lichte ataxie bij de kniehakproef wordt in het eerste stadium gezien. Later nemen ook deze verschijnselen geleidelijk toe. Hand in hand met de atactische symptomen ziet men de stoornissen in het diepe gevoel optreden en duidelijker worden. Door de psychische toestand is het onderzoek van de sensibiliteit uiterst bemoeilijkt, doch men krijgt de indruk dat duidelijke stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit betrekkelijk zeldzaam zijn. De spieren zijn vaak gevoelig bij druk, doch pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen wordt slechts bij uitzondering waargenomen. De atrophie der spieren is gewoonlijk algemeen door de kachexie, slechts zelden worden gelocaliseerde atrophieën gezien.

Op neurologisch gebied worden verder waargenomen stoornissen in de mimiek, waardoor het gelaat een PARKINSON-uitdrukking kan krijgen. De spraak wordt onduidelijk en soms scanderend. Pupilafwijkingen zijn zeldzaam, doch komen voor in de vorm van trage reactie op licht en convergentie. Soms

wordt een typische ARGYLL-ROBERTSON gezien, doch ook het omgekeerde komt voor. Endocrine stoornissen in de vorm van tetanische verschijnselen, pigment-verschuivingen en abnormaal sterke beharing, vooral aan de onderbenen, zijn beschreven. In de literatuur worden verder vermeld tremoren, myoclonieën, choreatische bewegingen, tonische en clonische krampen, zelfs volledige epileptiforme insulten. Het beeld is dus uitermate polymorph, als kern kan men het syndroom van de gecombineerde strengziekte daaruit lichten.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek heeft in tal van organen afwijkingen aan het licht gebracht, al kan niet steeds worden vastgesteld welke veranderingen als secundair gevolg van de kachexie moeten worden beschouwd. Wat het centraal zenuwstelsel betreft zijn de bevindingen wisselend. Degeneratieve veranderingen in de cellen van de hersenschors en van het ruggemerg worden gevonden. In het myelum wordt bovendien een parenchymateuze degeneratie van achter- en zijstrengen gezien, geheel gelijkend op die bij pernicieuse anaemie. Deze degeneratieve veranderingen beperken zich niet tot een bepaald systeem, doch breiden zich diffuus in de strengen uit, terwijl verschijnselen van ontsteking ontbreken. Degeneratieve veranderingen aan de periphere zenuwen, vooral aan de onderste extremiteiten, zijn bij pellagra een frequente bevinding (KINNIER-WILSON). De myelinscheden krijgen een onregelmatig aspect door zwelling en atrophie. KINNIER-WILSON meent dat de ascylinders slechts zelden gefragmenteerd zijn, doch wel rozenkransvormig verdikt. ARING c.s. heeft in een recente publicatie de afwijkingen in de terminale gedeelten van de N. peronaeus prof. superficialis, van tien patienten lijdende aan pellagra, beschreven. De myelinscheden waren in acht gevallen aanzienlijk in aantal verminderd. Ook de ascylinders vertoonden degeneratieve veranderingen in de vorm van fragmentatie, parelsnoervormen en kurketrekkers. De veranderingen in de ascylinders waren gewoonlijk evenredig aan de degeneraties der myelinscheden.

HOOFDSTUK V

THERAPIE

IN het licht van de voorgaande onderzoekingen kan het van belang zijn de therapie der neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie, aan een beschouwing te onderwerpen.

Sedert de invoering van de levertherapie bij pernicieuse anaemie, door MINOT en MURPHY in 1926, werd de mogelijkheid van beïnvloeding der neurologische afwijkingen een vraagstuk van bijzondere betekenis en naarmate de levertherapie meer ingang vond nam het aantal onderzoekers toe, dat deze vraag trachtte te beantwoorden. Sedertdien zijn talloze patienten, met neurologische afwijkingen bij pernicieuse anaemie, behandeld met leverdieet, leverextracten per os of per injectie, terwijl in enkele gevallen ook maagpraeparaten werden gebruikt. Aangaande de resultaten bestaan ernstige meningsverschillen.

Reeds MINOT en MURPHY konden, kort na hun ontdekking, een gunstig oordeel uitspreken. Niet alleen werd bij het gebruik van minstens 100 g lever per dag, geen progressie der neurologische afwijkingen gezien, doch in verscheidene gevallen, vooral wanneer de afwijkingen slechts korte tijd aanwezig waren, kon een vermindering van klachten en afwijkingen worden geconstateerd. De intensiteit der paraesthesieën verminderde, de ataxie nam af, terwijl in enkele gevallen terugkeer van reeds afwezige kniepeesreflexen werd gezien. Een zelfde gunstig oordeel werd door GRAHAM uitgesproken. MASON zag in één geval, na voortgezet leverdieet, de neurologische afwijkingen in intensiteit afnemen, doch de pathologische reflexen bleven bestaan, hoewel minder duidelijk. BUBERT zag in één geval eveneens een duidelijke verbetering optreden na één jaar gebruik van lever. De stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aan de handen verdwenen, terwijl dezelfde stoornissen aan de benen in aanzienlijke mate afnamen. Hij deed bovendien de interessante

waarneming dat opgeheven kniepeesreflexen tijdens de behandeling niet alleen terugkeerden, doch bovendien verhoogd werden gevonden. Deze waarneming werd jaren later door HYLAND en FARQUHARSON bevestigd. KOESSLER en MAURER zagen in twee gevallen een duidelijke verbetering, bij het voortgezet gebruik van leverdieet, optreden. De paraesthesieën verdwenen na enkele maanden, terwijl objectieve verbetering van de oppervlakte-sensibiliteit werd gezien, met inkrimpen of zelfs verdwijnen der anaesthetische gebieden aan de distale einden der extremiteiten. De paretische en atactische verschijnselen namen af, zodat de patienten, die voordien onmogelijk alleen konden lopen, zich zonder hulp konden redden.

In dezelfde jaren worden ook andere geluiden gehoord. MIDDLETON kan toegeven dat lichte klachten en verschijnselen als paraesthesieën, vermoeidheid en onzekere gang, kunnen verbeteren, doch hij verwacht dat ernstige verschijnselen, als zware ataxie en spasmen zullen toenemen onder iedere vorm van behandeling. COHEN beschreef één geval van pernicieuse anaemie dat gunstig reageerde op het gebruik van lever, doch waarbij tijdens deze remissie ernstige neurologische verschijnselen optraden. Bij een nog niet tot de norm teruggekeerde bloedformule, klaagde de patient in toenemende mate over paraesthesieën in armen en benen, vermoeidheid en onzekerheid bij het lopen, terwijl de bij het begin der behandeling verhoogde peesreflexen verdwenen. Eenzelfde waarneming deed ook MOGENS NORN, terwijl BAATZ, ondanks behandeling met bloedtransfusies, leverdieet en hepatrat, de neurologische afwijkingen in intensiteit zag toenemen.

FRIED meent dat men, met het oog op de aard der pathologisch-anatomische veranderingen in de medulla, geen aanzienlijke verbetering mag verwachten. Hij acht het zelfs zeer merkwaardig dat men in deze toestanden nog enige verbetering van de functie ziet. Aangezien het eigenlijke proces verval van functionerend zenuwweefsel is, dat opgeruimd wordt en vervangen wordt door prolifererend gliaweefsel, kan het herstel alleen bestaan in een meer prompte verwijdering van het gedegenereerde zenuwweefsel en een snellere vervanging door gliaweefsel. Hiervoor pleiten ook de waarnemingen van DAVI-

son, die het genezingsproces der anatomische afwijkingen in het ruggemerg bestudeerde. Hij vergeleek daartoe tien onbehandelde met zeven behandelde gevallen; van deze laatste hadden twee, tijdens het leven, een klinische verbetering ondergaan. In de onbehandelde gevallen toonde de glia een geringe reactie, terwijl in alle behandelde gevallen een aanzienlijke gliawoekering werd waargenomen. Davison acht het onwaarschijnlijk dat de myelinscheden en ascylinders door de levertherapie worden beïnvloed, doch beschouwt de gliosis als een reparatief proces dat niet gevonden wordt in onbehandelde gevallen. Ook Bodechtel komt tot dezelfde conclusie. Men zou op grond hiervan moeten aannemen dat onder organo-therapeutische invloeden de glia in staat gesteld wordt tot reactieve woekering.

Curschmann vond bij 230 gevallen van pernicieuse anaemie in 90% neurologische afwijkingen. Al deze patienten werden behandeld met hepatrat per os, doch in geen enkel geval kon, na elf maanden voortgezette behandeling, enige verbetering der sensibele en motorische stoornissen en der afwijkingen aan de reflexen worden waargenomen. Op grond hiervan komt Curschmann tot de conclusie dat de gecombineerde strengziekte leverrefractair is. In enkele gevallen werd zelfs een toename der verschijnselen gezien, terwijl in één geval, ondanks duidelijke verbetering van het bloed, de neurologische afwijkingen optraden.

Oline Christensen acht de perorale toediening van leverpraeparaten van geen betekenis voor de behandeling der neurologische afwijkingen. Tot eenzelfde conclusie komen ook Hackfield en Krause, doch de laatste bracht het bloed niet voldoende op pijl. De opmerking van Krause, dat de geringe verbetering, die men soms waarneemt, teruggebracht moet worden op een vermindering der nerveuze reacties, welke steeds aanwezig zijn als gevolg van de slechte algemene toestand bij het begin der behandeling, kan men moeilijk ernstig nemen. Heeres zag, ondanks voortgezet leverdieet met 100 à 300 g lever daags, progressie der neurologische afwijkingen. Toch zag ook deze auteur bij één geval de pijnen, paraesthesieën en stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit verdwijnen, oorspronkelijk afwezige peesreflexen terugkeren, het lopen verbeteren en niet

nader omschreven moeilijkheden bij de mictie en defaecatie in intensiteit afnemen. HEERES wanhoopt daarom niet en acht een energieke behandeling met lever of leverextract van betekenis om de progressie, althans enigermate, te stuiten.

GUTTMAN zag geen resultaat van de orale levertoediening, doch had een verrassend succes bij het gebruik van het maagpraeparaat „Stomopson", 40 g per dag. Hierbij verdwenen niet alleen de paraesthesieën, doch de spastische en atactische verschijnselen namen af, terwijl een bestaande incontinentia urinae et alvi verdween. Op grond hiervan meent GUTTMAN dat een gecombineerde behandeling met maag- en leverpraeparaten de voorkeur verdient, terwijl hij er tevens met nadruk op wijst dat het voor het resultaat der therapie van het grootste belang is dat intercurrente ziekten worden voorkomen. Een enquête door NAEGELI en GLOOR in 1930 gehouden, had tot resultaat dat, behoudens enkele uitzonderingen, alle schrijvers het erover eens waren dat de ruggemergssymptomen van de levertherapie geen invloed ondervonden. NORBERT HENNING zag bij vele patienten een afname der paraesthesieën, terwijl een duidelijke verbetering der atactische verschijnselen kon worden waargenomen, in tegenstelling met de spastische symptomen. Toch is het enthousiasme niet groot en werd in enkele gevallen progressie gezien, ondanks het bereiken van een normaal bloedbeeld. Tot de ontevredenen behoort ook ILLING, die echter een gunstige reactie zag na het toedienen van Ventraemon en gist, in aansluiting aan een kuur met Campolon. Ook MEULENGRACHT zag bevredigende resultaten met 20 à 30 g gedroogde maagsubstantie daags. Hij acht het echter mogelijk dat dit betere resultaat langs quantitatieve weg bereikt wordt, aangezien het therapcutisch effect per gewichtseenheid, voor de maagpraeparaten het tweevoud van de leverpraeparaten bedraagt.

MILTON CONNER ziet met injiceerbare leverpraeparaten betere resultaten dan met de orale therapie, doch is over het algemeen niet enthousiast over de uitwerking, al is hij zich bewust dat de benodigde dosering, alsmede de duur der behandeling, voor de neurologische afwijkingen een andere moet zijn dan voor het bloed. Bovendien zijn er grote individuele verschillen in de mate van herstel, wat een verklaring kan geven

voor het grote verschil in waardering tussen de onderzoekers, die hun mening slechts op één geval baseerden. BAKER c.s. zagen bij 39 lijders aan pernicieuse anaemie, bij een behandelingsduur korter dan zes maanden, 31,25 % verbetering, bij een behandelingsduur van zes tot tien maanden 55 %, bij een behandeling langer dan tien maanden 58,93 % een klinisch duidelijk waarneembare verbetering. Het is dus noodzakelijk de organo-therapie gedurende langere tijd voort te zetten en in hogere dosering dan voor de regulatie van het bloed noodzakelijk is. Bij een lang voortgezette behandeling met lever en leverpraeparaten, dient men echter voor de ontwikkeling van een polyglobulie op zijn hoede te zijn.

LOTTIG stelt als eerste eis dat de therapie zo spoedig mogelijk wordt ingesteld en intensief wordt doorgevoerd, om snel een normaal bloedbeeld te verkrijgen. Hierdoor zou men in staat zijn de verse haarden in het zenuwstelsel gunstig te beïnvloeden, voordat irreversibele veranderingen zijn opgetreden. Tot het bereiken van een normaal bloedbeeld moet absolute bedrust worden gehouden, terwijl daarna, onder voortzetting van de levertherapie, baden, massage en spaarzame loopoefeningen dienen te worden toegepast. Voor de beoordeling van het resultaat is de vergelijking der stoornissen in de sensibiliteit vóór, tijdens en na de behandeling van grote betekenis. Voor de waarde van een dergelijk vergelijkend onderzoek is het, vanwege de vaak subtiele afwijkingen, gewenst dat de patient, voor het onderzoek goed is uitgerust en dat het onderzoek steeds door dezelfde persoon wordt verricht. LOTTIG zag de paraesthesieën in intensiteit afnemen, soms geheel verdwijnen, evenals de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit en het diepe gevoel. De ataxie verminderde aanzienlijk, een enkele maal kon het verdwijnen van pathologische reflexen worden geconstateerd. In één geval kon een verdwenen anaalreflex, na de behandeling, weer worden opgewekt. LOTTIG beschrijft een 70-jarige patient, die sinds enkele maanden klaagt over een doof gevoel in armen en benen. Vooral de handen waren zeer doof, zodat hij fijnere werkzaamheden niet meer kon verrichten en bij het eten de vork niet meer kon vasthouden. Het lopen was zeer bemoeilijkt. Bovendien was het gehoor de laatste tijd sterk afgenomen. Na

zes weken behandeling met 200 g lever per dag, eiwitrijke, doch vetarme voeding en zoutzuur per os, was de doofheid in bovenste en onderste extremiteiten aanzienlijk afgenomen, zodat hij weer in staat was zelfstandig te eten. Ook het gehoor was duidelijk verbeterd. Op grond van zijn waarnemingen komt LOTTIG tot de volgende conclusies:

1e Verse gevallen worden door de levertherapie beter beïnvloed dan oude, toch is ook bij langer bestaan der klachten en afwijkingen, hoop op enige verbetering gerechtvaardigd. Bij de oudere gevallen gaat de verbetering niet alleen langzamer, doch treden bovendien sneller recidieven op, wanneer de therapie wordt onderbroken of met te geringe hoeveelheden wordt voortgezet.
2e De stoornissen welke teruggebracht moeten worden op een aandoening der achterstrengen, zijn in grotere mate voor verbetering vatbaar dan de pyramidebaan-verschijnselen.

SMITHBURN en ZERFAS achten de verbetering voornamelijk het gevolg van de vooruitgang der algemene toestand. Wanneer de motorische stoornissen het gevolg zijn van de spierslapte (?) treedt een snelle verbetering in. Verbetering van de ataxie werd gezien, doch minder duidelijk wanneer deze gecombineerd was met verhoogde peesreflexen. Toch werd door hen één geval waargenomen, waarbij een bestaande incontinentia urinae et alvi duidelijk verbeterde.

In dezelfde jaren beschrijven UNGLEY en SUZMAN hun resultaten bij 61 gevallen. Bij de beoordeling schakelen zij tevoren uit die gevallen waarbij slechts (!) werden gevonden paraesthesieën, stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aan de distale einden der extremiteiten en opgeheven reflexen aan de benen, aangezien deze afwijkingen niet voldoende waarborg geven voor het bestaan van een gecombineerde strengziekte. Van 61 patienten werden 31 niet en 30 wel behandeld met lever. Het was nog in de jaren dat experimenteren geoorloofd was. Van de 30 behandelde patienten waren 17 zeer veel verbeterd, waarvan 8 hun werkzaamheden konden hervatten. 8 patienten waren niet verbeterd, 5 overleden. Van de 31 patienten die niet behandeld werden, was geen enkele verbeterd, terwijl 28 overleden waren.

De gemiddelde duur der behandeling bedroeg 8–17 maanden. De verschillen zijn te groot om aan toeval of spontane remissie te worden toegeschreven. De pijnlijkheid van de tong verdween reeds na enkele dagen. Na enkele maanden voortgezette therapie werd ook de verdere verbetering duidelijk. De paraesthesieën, pijnen en krampen in de extremiteiten en het gordelgevoel verdwenen geheel. In 10 van de 17 gevallen, waarbij stoornissen in de vibratiezin werden gevonden, werd deze kwaliteit weer normaal. In 6 van de 10 gevallen, waarbij het diepe gevoel was opgeheven, keerde dit enigermate terug. De peesreflexen wijzigden zich slechts weinig, doch in enkele gevallen werd, na zeer lang voortgezette behandeling, verdwijnen der pathologische reflexen gezien. Het herstel van de motoriek was overigens geleidelijk en progressief. Mictieklachten in de vorm van trage urinelozing, dreigende incontinentie, soms zelfs manifeste incontinentie, verdwenen in 6 van de 7 gevallen, terwijl in het enige geval waarbij de mictiestoornissen niet geheel verdwenen, deze aanzienlijk verbeterden. UNGLEY en SUZMAN concluderen dat de minimum dosis, welke het bloed op pijl houdt, niet in staat is de neurologische afwijkingen te beïnvloeden. Complicaties als intercurrente ziekten, kunnen de werking van de lever belemmeren, waarom nauwlettend gewaakt moet worden tegen infecties der urinewegen en decubitus.

McALPINE acht de conclusies van UNGLEY en SUZMAN te optimistisch. Met een dosering van 500 g lever per dag of het aequivalent in de vorm van leverextract, werden de beste resultaten bereikt in die gevallen, waarbij de peesreflexen verlaagd waren en men dus het bestaan van een neuritis mocht overwegen. De paraesthesieën namen af, doch verdwenen zelden volkomen. In sommige gevallen nam de ataxie af, doch veranderingen in de reflexen werden niet waargenomen, behoudens in één geval, waarbij de pathologische reflexen minder duidelijk werden.

FARQUHARSON en GRAHAM volgden, gedurende vier jaren, het ziekteverloop bij 30 lijders aan pernicieuse anaemie, bij wie in het begin geen neurologische afwijkingen aanwezig waren. 12 patienten die geregeld en intensief werden behandeld, kregen geen neurologische afwijkingen. De overige 18 patienten, die

onregelmatig werden behandeld, kregen verschijnselen van gecombineerde strengziekte. Op grond hiervan menen Farquharson en Graham dat de lever een prophylactische werking ten opzichte van de strengziekte heeft. Eenzelfde mening zijn ook Biberfeld en Strauss c.s. toegedaan.

Toch was, ondanks deze mededelingen, het oordeel niet onverdeeld gunstig. Goldhamer, Bethell, Isaacs en Sturgis zagen betere resultaten met verse lever en intramusculaire leverpraeparaten, dan bij het gebruik van leverpraeparaten per os. Toch werd door hen slechts een geringe verbetering gezien. In 2% van de door hen waargenomen 461 patienten, kon een duidelijke verbetering der neurologische afwijkingen worden geconstateerd, doch ook deze achten zij niet specifiek, meer het gevolg van de vooruitgang der algemene toestand. Het oordeel van Grinker en Kandel viel eveneens negatief uit. Deml vindt het percentage der verbetering veel hoger (30%) en meent dat het verdwijnen der paraesthesieën een aanwijzing is dat deze berusten op een aandoening van het periphere zenuwstelsel. Ook Bremer is tevreden over het resultaat van de behandeling, vooral met het injiceerbare praeparaat Campolon, waarvan Goldkuhl eveneens een voorstander is. Flament beschouwt de lever als een machtig wapen in de strijd tegen de neurologische afwijkingen. De progressie houdt op, bij vele patienten treedt een verbetering op, welke hoofdzakelijk subjectief is, gepaard gaande met stationnaire neurologische bevindingen of een zeer langzaam herstel. Bij enkele patienten wordt een zeer aanzienlijke verbetering gezien. Strauss c.s. zagen bij de behandeling met intramusculaire leverpraeparaten, in tegenstelling met de orale therapie, een volkomen tot stilstand komen der neurologische aandoening, doch de behandeling moest 34 maanden worden voortgezet, met gemiddeld 10 cc leverextract intramusculair per week. Dat gold voor 26 patienten met een reeds zeer vergevorderde aandoening van het ruggemerg. Bij 86 patienten met pernicieuse anaemie, met geen of slechts zeer lichte neurologische afwijkingen, bleven deze gedurende drie jaar uit of verergerden niet. Schaller en Newman kwamen tot dezelfde resultaten. Wuite kon in zes gevallen van pernicieuse anaemie een verregaande verbetering der neurologische afwijkingen

waarnemen, bij behandeling met 2 cc Campolon dagelijks. Tevens heeft hij er op gewezen dat ook de gevallen van gecombineerde strengziekte, zonder afwijkingen in het bloed, doch met een achylia gastrica, gunstig op de levertherapie reageren. Kort geleden heeft ook MURPHY hierop de aandacht gevestigd. G. BICKEL is eveneens zeer tevreden over het resultaat met injiceerbare leverpraeparaten, in een dosering overeenkomend met 1 kg lever per dag. Men mag niet verminderen voordat aan de progressie der neurologische afwijkingen paal en perk is gesteld en men dient weer terug te keren tot de oorspronkelijke dosering wanneer de minste progressie wordt bemerkt. Bovendien gaf BICKEL dagelijks 400–500 Internat. Eenh. Vitamine B I, gedurende de eerste drie weken, vooral in die gevallen, waarbij de neuritische verschijnselen op de voorgrond staan. Hij meende daarvan een gunstig resultaat te zien. BICKEL bestrijdt de opvatting dat de neurologische verschijnselen niet vatbaar zijn voor de actuele therapie. Deze mening, pernicieuser dan de anaemie, heeft aan vele zieken de zegeningen van een intensieve en lang voortgezette behandeling onthouden. Aangezien in het begin waarschijnlijk nog reparabele veranderingen aanwezig zijn, kan in dit stadium de stilstand door een aanzienlijke verbetering worden gevolgd. Alles hangt af van de vroege diagnose en de vroeg ingestelde therapie.

In tegenstelling met BICKEL zagen DYNES en NORCROSS geen resultaat van de behandeling met Vitamine B I. De door hen waargenomen neuritische verschijnselen, welke in 23 % der gevallen van pernicieuse anaemie aanwezig zouden zijn, reageren beter op de behandeling met injecties van leverextract dan de afwijkingen welke op een aandoening van het ruggemerg moesten worden teruggebracht. Ook RUNDLES zag geen resultaat van de behandeling met Vitamine B I. Zelfs het Vitamine B-complex had niet de minste uitwerking, ook niet op de tonglasten, terwijl met een gezuiverd leverextract, in dezelfde tijd, een aanzienlijke verbetering werd bereikt. RUNDLES acht een optimale behandeling met het anti-anaemische leverprincipe de enig juiste behandeling. Wekelijks werden 30–60 Eenheden geconcentreerd leverextract per injectie gegeven, tot een maximaal herstel der neurologische afwijkingen werd bereikt. Daarna

kon een stationnaire toestand worden onderhouden met 15 Eenheden in 10 à 14 dagen. De verbetering is gewoonlijk aanzienlijker dan in de literatuur wordt toegegeven. Vooral in die gevallen, waarin de verschijnselen acuut zijn opgetreden en niet langer bestaan dan één of twee maanden, is de verbetering zodanig dat tenslotte slechts minimale restverschijnselen worden gevonden, doch dan dient de behandeling 6 à 12 maanden onafgebroken te worden voortgezet.

Rundles acht het mogelijk dat het verdwijnen der zogenaamde achterstreng-verschijnselen in werkelijkheid door herstel van de functie der periphere zenuwen wordt bepaald, doch de onderscheiding, op grond van de klinische symptomatologie, is uiterst moeilijk. Het eerste symptoom dat verdwijnt, binnen twee weken na het begin van de behandeling, is de pijnlijkheid bij druk op de spieren. Paraesthesieën en stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit, welke slechts enkele maanden bestaan, kunnen geheel verdwijnen of tot een minimum worden teruggebracht. Is de vibratiezin niet geheel opgeheven, dan mag enige verbetering verwacht worden. De motoriek herstelt zich gewoonlijk spoedig. Opgeheven kniepeesreflexen zijn zelden permanent, in tegenstelling met opgeheven Achillespeesreflexen, welke gewoonlijk afwezig blijven. Over het algemeen hebben de verschijnselen van de zijstrengen een slechte prognose, hoewel een korter dan twee maanden bestaande pathologische voetzoolreflex tot verdwijnen kan worden gebracht. Genito-urinale stoornissen, bestaande in impotentie, minder krachtige urinelozing, retentie en incontinentie kunnen, onder dezelfde voorwaarden, aanzienlijk verbeteren, in enkele gevallen zelfs verdwijnen. Treedt na 4–6 maanden niet de minste verbetering op, dan is van voortzetting van de behandeling niet veel meer te verwachten, het stuiten van de progressie buiten beschouwing gelaten. De neurologische afwijkingen, welke na een intensieve behandeling blijven bestaan, representeren irreparabele veranderingen, waarvoor geen effectieve therapie kan worden aangegeven. Voorkomen van onherstelbare afwijkingen is dus een eerste eis en dit berust uitsluitend op een vroege en accurate diagnose. „An early neurologic diagnosis is often possible in patients whose complaints and findings suggest only

peripheral neuropathy." In die gevallen waarbij, door een normaal bloedbeeld, de diagnose dubieus is, kan door onderzoek van het maagsap, met histamine, zekerheid worden verkregen.

Hyland en Farquharson menen in de paraesthesieën de uiting van een vegetatieve stoornis te moeten zien, op grond van de tegelijkertijd bestaande vasomotore stoornissen aan de distale einden der extremiteiten en de door hen waargenomen degeneratieve veranderingen in de laterale hoornen van de medulla. Men zou dan moeten aannemen dat in de vaak voorkomende gevallen, waarbij in het begin uitsluitend paraesthesieën aanwezig zijn, de medullaire afwijkingen zich tot de laterale hoornen beperken, waarvoor de pathologische anatomie onvoldoende steun geeft.

De opvatting, dat de verbetering der motorische stoornissen uitsluitend het gevolg is van de vooruitgang der algemene toestand, wordt door hen verworpen, op grond van het feit dat de paretische verschijnselen teruggaan, maanden nadat het bloed normaal is geworden en de algemene toestand zich heeft hersteld.

Naast de behandeling met intramusculaire leverinjecties achten zij van groot belang het voorschrijven van rust gedurende de eerste maanden, bovendien de physische therapie. De laatste zou moeten bestaan in massage om de tonus van de spieren te verhogen en passief bewegen van de extremiteiten om de gewrichten te beschermen en contracturen te voorkomen. Van de door hen onderzochte 74 gevallen, waarbij ernstige neurologische afwijkingen aanwezig waren, overleden 8 patienten, 41 patienten waren duidelijk verbeterd, bij 16 werd een matige verbetering bereikt, 9 bleven stationnair, terwijl in geen enkel geval progressie der verschijnselen werd gezien. Op grond van hun pathologisch-anatomische onderzoekingen menen Hyland en Farquharson te mogen concluderen dat de voornaamste verbetering te danken is aan een afname der oedemateuze zwelling in de lange banen der medulla, waardoor niet gedegenereerde zenuwvezels hun functie kunnen hervatten.

Ik wil hiermede het onvolledig overzicht van de bijkans onoverzichtelijk geworden literatuur, over de therapeutische resultaten bij voorwaardelijke deficientie, afsluiten. Op grond van de bovenvermelde gegevens is de conclusie gerechtvaardigd dat de betekenis van de substitutie-therapie zeer verschillend wordt beoordeeld. Enerzijds onderzoekers die geen enkel resultaat hebben gezien, anderzijds waarnemingen die een gematigd optimisme rechtvaardigen. Men ontkomt daarbij niet aan de indruk dat de opmerking van Lottig, dat vooropgesteld pessimisme en optimisme de blik vertroebelt, een grond van waarheid bevat. Alleen Curschmann en enkele onderzoekers, die hun mening slechts op één geval baseerden of de behandeling onvoldoende lang hadden voortgezet, waren overtuigd van een algemene onwerkzaamheid der substitutie-therapie. Alle anderen hadden toch minstens enig resultaat gezien, zij het in verschillende mate. Toch krijgt men de indruk dat in de loop der jaren de levertherapie steeds meer waardering ondervindt, op grond van het afnemen der klachten en de waargenomen verbetering der objectieve afwijkingen. Verschillende factoren hebben hiertoe medegewerkt. Al spoedig leerde men inzien dat het herstel van het bloed geen maat was voor de gewenste dosering bij de behandeling der neurologische afwijkingen. Men ging daardoor tot veel hogere doseringen over, welke lang werden voortgezet en waarbij het bloedbeeld alleen nog waarde had voor het vaststellen van een zich ontwikkelende polyglobulie.

Voor de therapeutische resultaten is van grote betekenis geweest de overgang van het leverdieet naar de injiceerbare leverpraeparaten. Aangezien het leverdieet, na korter of langer tijd, bij de gebruikers een min of meer ernstige tegenzin veroorzaakt, is men al te veel afhankelijk van de welwillende medewerking van de patient. Vaak wordt het dieet, als men zich redelijk goed gevoelt, eigenmachtig gestaakt of onvoldoende voortgezet, terwijl sommige patienten de verleiding niet kunnen weerstaan om op dit punt de behandelende arts te misleiden. Door de injiceerbare praeparaten is men van deze bezwaren onafhankelijk geworden en kan de behandeling consciëntieuzer worden doorgevoerd, terwijl men tevens een afdoende contrôle op de toevoer van het anti-anaemische principe heeft. Bovendien werd door

verscheidene onderzoekers van de parenterale behandeling een beter resultaat gezien.

Een factor welke de resultaten mede kan beïnvloeden is het stellen van een vroege diagnose. Door beter inzicht in de pathologische verhoudingen wordt men in staat gesteld eerder een voorwaardelijke deficientie te vermoeden, dan vroeger het geval was. Duidelijke veranderingen in het bloed zijn daarvoor niet meer noodzakelijk. Het neurologisch beeld kan, met in acht nemen van de differentieel diagnostische moeilijkheden en gecompleteerd met een onderzoek van het maagsap, in de juiste richting wijzen (Rundles, Murphy). In dit verband is het van belang nog eens te wijzen op de betekenis van de paraesthesieën voor het stellen van de diagnose. Bij verscheidene onderzoekers (Ungley en Suzman; Hyland en Farquharson) bestaat de neiging juist deze beginnende gevallen, ondanks het bestaan van een pernicieuse anaemie, bij de beoordeling van de therapeutische resultaten uit te sluiten. Zij rechtvaardigen deze handelwijze door erop te wijzen dat dergelijke „lichte" verschijnselen als paraesthesieën, stoornissen in de oppervlaktesensibiliteit en verlaging der peesreflexen, geen voldoende waarborg zijn voor het bestaan van een gecombineerde strengziekte. Op zichzelf genomen is dit volkomen juist. Wanneer men het onderzoek beperkt tot de gecombineerde strengziekte, moet men ook zeker zijn dat spinale afwijkingen aanwezig zijn, in het midden gelaten in hoeverre daarover steeds zekerheid te verkrijgen is. Toch ben ik overtuigd dat een dergelijke beperking, gezien de aanwezige stoornissen in het periphere zenuwstelsel, ongerechtvaardigd is en tot misverstand en verkeerde interpretatie moet lijden, ook bij de beoordeling van de waarde der therapie. *Wij moeten afstappen van het begrip „gecombineerde strengziekte". Wat in werkelijkheid onderzocht wordt, is het geheel der neurologische afwijkingen bij voorwaardelijke deficientie, hetgeen is samengesteld uit verschijnselen van periphere en medullaire origine, waarvan geen gedeelte buiten beschouwing kan worden gelaten, zonder het geheel te forceren.* De algemene verzwakking, in het begin zo vaak als neurasthenie geduid, de paraesthesieën en pijnen als vroegsymptomen, dienen op de juiste waarde te worden geschat en als eerste verschijnselen van een degeneratie

van het zenuwstelsel te worden geduid. Aangezien tot heden door nagenoeg alle onderzoekers op dit punt een conservatief standpunt wordt ingenomen, is het dubieus of het veranderde inzicht in de pathologische verhoudingen van betekenis is geweest voor de beoordeling der therapeutische resultaten.

De beoordeling van de waarde van een therapie is een uiterst moeilijke aangelegenheid. De meningsverschillen kunnen het gevolg zijn van een verschil in behandeling, doch kunnen ook het gevolg zijn van een verschil in interpretatie van klinische verschijnselen en klinische resultaten. De behandeling kan verschillen in de dosering, zowel quantitatief als qualitatief, details welke gewoonlijk in de publicaties onvoldoende tot hun recht komen. Wat is de waarde van een rustkuur in het begin van de behandeling en hoelang moet deze worden voortgezet? Iedere onderzoeker heeft de neiging hierbij eigen wegen te gaan, waardoor de resultaten onvergelijkbaar worden.

Er kan zijn een verschil in interpretatie der klinische verschijnselen. Men vergelijkt vaak toestanden welke onvergelijkbaar zijn. Op grond van de voorgaande onderzoekingen mag worden aangenomen dat het neurologische syndroom, in het merendeel der gevallen, debuteert met degeneraties in de periphere zenuwen. Hoever waren deze degeneratieve veranderingen voortgeschreden, op het moment dat de therapie werd ingesteld. Waren slechts locale afwijkingen aan de mergscheden aanwezig of was reeds een aanzienlijk gedeelte der myeline, in de distale gedeelten der periphere zenuwen, te gronde gegaan, eventueel gecompliceerd door een degeneratie der ascylinders. In beide gevallen zal het effect der behandeling verschillend zijn. Wat voor de periphere zenuwen geldt, kan eveneens van betekenis zijn bij de spinale veranderingen. Een atactische gang, welke slechts enkele weken bestaat, is onvergelijkbaar met een stoornis, van dezelfde intensiteit, welke reeds maanden of jaren aanwezig is. Veel hangt hierbij af van de tijdsduur waarin de afwijkingen bestaan en toch ook weer niet alles. Het klinische verloop kan ons herhaaldelijk overtuigen van het feit dat in korte tijd, vooral bij intercurrente ziekten, ernstige irreparabele afwijkingen kunnen optreden, terwijl bij andere patienten een uiterst langzame progressie wordt gezien. Van veel belang is het

al of niet bestaan van irreparabele veranderingen in de periphere zenuwen en in de medulla, op het moment dat de behandeling werd ingesteld. Dit is nimmer met zekerheid vast te stellen.

Er kan zijn een verschil in interpretatie der klinische resultaten. Voor een patient kan het, in bepaalde omstandigheden, van meer nut zijn verlost te worden van de hinderlijke paraesthesieën en pijnen en de normale spierkracht terug te krijgen, dan verheugd te worden door de mededeling dat de pathologische reflexen zijn verdwenen. Hiermede wordt de waarde van het verdwijnen der objectieve verschijnselen niet onderschat. Lottig heeft gewezen op het feit dat de objectieve symptomen slechts weinig neiging tot verbetering vertonen, doch dat de patienten beter in staat zijn hun zenuwstelsel te gebruiken, hetgeen van niet geringe betekenis moet worden geacht.

Op grond van het pathologisch-anatomisch onderzoek mag aangenomen worden dat de eerste veranderingen in de medulla, evenals in de periphere zenuwen, bestaan in een verval der mergscheden. Mogelijk als gevolg van de ondergang der myelinescheden, in ieder geval daarop volgend, wordt gezien een degeneratie der ascylinders. Ten aanzien van de therapie kan het van belang zijn zich dit feit opnieuw te realiseren. Het is denkbaar dat de substitutie-therapie de meeste resultaten zal geven, wanneer deze wordt aangevangen in het eerste stadium van degeneratie der mergscheden. Van een krachtig doorgevoerde behandeling met leverextract, gecombineerd met absolute bedrust, mag in deze omstandigheden enig resultaat worden verwacht.

Wanneer ik thans enige mededelingen doe over de eigen therapeutische resultaten, geschiedt dit uitsluitend in de vorm van enkele aanvullende opmerkingen. Door mij werd van dit terrein geen bijzondere studie gemaakt, zodat niet beschikt kan worden over statistische gegevens.

In de eerste plaats moet worden opgemerkt dat spontane verbetering van neurologische klachten en afwijkingen kan voorkomen. De spontane remissies van de pernicieuse anaemie waren in de tijd vóór Minot en Murphy's ontdekking al te goed

bekend. Met dit intermitterend verloop moet bij de waardering van een therapie rekening worden gehouden, zowel met betrekking tot de anaemie als de neurologische afwijkingen. Paraesthesieën, welke reeds enige maanden bestaan, kunnen spontaan voor korter of langer tijd verdwijnen en in de anamnese van patienten, met voorwaardelijke deficientie, komt men herhaaldelijk de opmerking tegen dat hinderlijke sensaties aan de extremiteiten reeds eerder waren bemerkt, doch tijdelijk waren verdwenen.

Geval I

Een 57-jarige man liet zich onderzoeken omdat hij twee maanden geleden slechte eetlust had gekregen, welke sindsdien geleidelijk nog minder werd. In dezelfde tijd had hij pijn in de punt van de tong gekregen, terwijl het hem opgevallen was dat de tong een roder kleur had dan vroeger. Zijn smaak was de laatste maanden verdwenen. Reeds een half jaar tevoren had patient last gekregen van een doof en prikkelend gevoel in voeten en onderbenen, opstijgend tot aan de knieën. In diezelfde tijd had hij ook een doof gevoel gekregen in de toppen van de vingers. Sinds twee weken zijn deze onaangename gewaarwordingen spontaan verdwenen en thans heeft hij daarvan in het geheel geen last meer. De laatste maanden is patient bovendien spoedig vermoeid, vooral bij het lopen, dat echter niet onzeker is geworden. Hij heeft veel last van duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, doch doof is hij niet geworden.

Mictie en defaecatie zijn ongestoord.

Onderzoek: Patient maakt een zieke indruk. De huidkleur is bleek-geel. De sclerae zijn subicterisch. De slijmvliezen zijn anaemisch.

Pols: 92 per minuut, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Bloeddruk: 130/90.

De tong is aan de punt wat rood, doch toont overigens geen bijzonderheden.

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek wordt b.z. enige afname van het gehoor gevonden. De smaak van de tong is ongestoord.

Armen: geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen, geen atrophie. De kracht van de armen en handen is b.z. normaal. De armreflexen zijn rechts hoger dan links. De reflex van Mayer is b.z. afwezig. Er is geen ataxie bij de topneusproef.

Buik- en cremasterreflexen: b.z. positief.

Benen: geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De proef van LASÈGUE is b.z. negatief. Geen atrophie. De kracht van de benen is normaal. Kniepeesreflexen: links normaal, rechts iets verhoogd. Achillespeesreflexen: rechts normaal, links iets verlaagd. B.z. wordt een normale voetzoolreflex volgens STRÜMPELL gevonden. Er is geen ataxie bij de kniehakproef. De oppervlakte en diepe sensibiliteit zijn ongestoord, ook de vibratiezin is normaal. De proef van ROMBERG is negatief, er zijn geen loopstoornissen.

Urine: alb. spoor, red. –, urobiline +, sed. enkele nier-epitheelcellen, enkele erythrocyten, ± 4 leucocyten per gezichtsveld.

Bloedbezinking: na 1 uur 40, na 2 uur 90 mm.

Bloedbeeld: hgb. 30%, erythrocyten 1.200.000, kleurindex 1,28; leucocyten 4800. Differentiële telling: eos. 0,5%, staafk. 0,5%, segm.k. 67,5%, lymphoc. 30%, monoc. 1,5%. In het uitstrijkpraeparaat wordt vrij sterke poikilocytose en anisocytose gezien, bovendien een groot aantal normoblasten.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt een histamine-refractaire achylie gevonden. Bilirubinegehalte van het serum: 8 E. indirect.

Volgens de geconsulteerde internist is het, door sternale punctie verkregen beenmergpraeparaat bewijzend voor pernicieuse anaemie.

Samenvatting

Bij een 57-jarige man, lijdende aan een ernstige vorm van pernicieuse anaemie, zijn de paraesthesieën aan alle extremiteiten spontaan verdwenen, nadat deze een half jaar hebben bestaan.

Wat voor de paraesthesieën geldt, moet ook mogelijk geacht worden voor ernstiger neurologische afwijkingen. Wat de oorzaak van dit intermitterend verloop is, kan niet met zekerheid worden gezegd, het is mogelijk dat endogene schommelingen in de regulatie hieraan ten grondslag liggen.

Door verscheidene onderzoekers (DEML, MIDDLETON, LOTTIG, UNGLEY en SUZMAN, RUNDLES) werd de mening uitgesproken dat de paraesthesieën, na de tonglasten, het eerst verdwijnen bij een streng doorgevoerde behandeling. Toch moet worden opgemerkt dat op dit punt grote individuele verschillen worden waargenomen. In enkele gevallen verdwijnen de paraesthesieën in enkele weken of maanden, doch voor het merendeel is een langere behandeling noodzakelijk. Ik ben geneigd deze individuele verschillen in verband te brengen met de pathologisch-anatomische afwijkingen in de periphere zenuwen,

zoals wij deze door biopsie hebben leren kennen. Het is waarschijnlijk dat het voor het resultaat der therapie een groot verschil maakt of de afwijkingen slechts bestaan in locale degeneraties van enkele mergscheden, of dat het merendeel der myeline in de periphere vertakkingen is te gronde gegaan, al of niet gepaard gaande met degeneratieve veranderingen aan de ascylinders.

Geval II

Een 66-jarige vrouw klaagt sinds vier maanden over een doof en pijnlijk gevoel in beide handen. Overigens heeft zij geen bijzondere lasten, geen duizeligheid, geen tongpijn. Zij is niet overmatig vermoeid en wordt niet gehinderd door prikkelingen in de benen. De eetlust is goed. Patiente braakt niet. Mictie en defaecatie zijn ongestoord. Drie jaar geleden heeft zij last gehad van duizeligheid en krampen in de hartstreek. Bij onderzoek werd toen een verhoogde bloeddruk gevonden, waarvoor zij sindsdien met veel rust en dieet werd behandeld. Overigens is zij nooit ziek geweest. In verband met de paraesthesieën in haar handen, is zij door de huisarts behandeld met Vitamine B I, gedurende drie maanden, drie maal per week één injectie à 25 mg. Tot heden heeft zij daarvan geen resultaat bemerkt.

Onderzoek: De gelaatskleur is opvallend bleek, doch de slijmvliezen zijn niet anaemisch.

Bij intern onderzoek wordt een verhoogde bloeddruk gevonden (220/140). Er zijn geen aanwijzingen voor het bestaan van een focale infectie. Ook overigens worden bij intern onderzoek geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek blijken de hersenzenuwen intact te zijn, de smaak van de tong is ongestoord.

Armen: geen atrophie, geringe pijn bij druk op de zenuwstammen supra-claviculair en in de sulci bicipitales b.z. De knijpkracht van de handen is matig. De armreflexen zijn b.z. gelijk en normaal. Er is geen ataxie bij de topneusproef. De stereognose is ongestoord. Tast-, pijn- en temperatuurzin, diepe gevoel en vibratiezin zijn aan armen en handen ongestoord.

Buikreflexen: b.z. gelijk.

Benen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De proef van LASÈGUE is b.z. negatief. De kracht van de benen is normaal. De kniepeesreflexen zijn b.z. normaal. De Achillespeesreflexen zijn b.z. laag. Voetzoolreflexen b.z. normaal volgens STRÜMPELL. Bij onderzoek van de kniehakproef wordt b.z. een geringe ataxie gezien.

De oppervlakte-sensibiliteit is aan de onderste extremiteiten ongestoord, eveneens het diepe gevoel. De vibratiezin is b.z. licht gestoord. De proef van ROMBERG is zwak positief, het lopen is ongestoord.

Urine: alb.: spoor, red. –, sed. geen afwijkingen.

Nuchtere bloedsuikerwaarde: 0,091 mg%.

Bloedbeeld: hgb. 78%, erythrocyten 3.560.000, leucocyten 6700. Differentiële telling: eos. 3,5%, staafk. 1,5%, segm.k. 51%, lymphoc. 40%, monoc. 4%. In het uitstrijkpraeparaat wordt enige anisocytose gezien, terwijl enkele macrocyten worden waargenomen.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt een histamine-refractaire achylie gevonden.

Therapie: twee maal per week één injectie à 2 cc pernaemon forte; drie maal daags 10 druppels acid. hydrochlor. dil.. Patiente wordt geadviseerd de handen zoveel mogelijk rust te geven, in het bijzonder geen huishoudelijke werkzaamheden te verrichten en niet te handwerken. Na drie maanden is de toestand ongewijzigd, behoudens een geringe verandering in het bloedbeeld: hgb. 88%, erythrocyten 4.800.000. In de volgende drie maanden wordt aan patiente drie maal per week één injectie pernaemon forte gegeven, terwijl de behandeling overigens ongewijzigd wordt voortgezet. Aan het eind van deze periode heeft zij geen last meer van de rechterhand, doch links zijn de drie middelste vingers nog doof, terwijl de pijnlijkheid verdwenen is.

Samenvatting

Een 66-jarige patiente is in het bezit van een histamine-refractaire achylie en een lichte anaemie met geringe verhoging van de kleurindex. Een streng doorgevoerde behandeling met rust, injecties pernaemon forte en zoutzuur per os, gedurende zes maanden, doet de paraesthesieën aan de handen in intensiteit afnemen, doch deze verdwijnen niet geheel.

Geval III

Een jonge vrouw van 23 jaar, van beroep dienstmeisje, klaagt sinds vier weken over hinderlijke prikkelingen in beide handen, welke lasten zijn opgetreden in aansluiting aan het verzorgen van een zeer grote was. Het is alsof de vingertoppen slapen. Het is een onaangenaam gevoel dat haar bij de werkzaamheden zeer hinderlijk is. Zij heeft geen pijn in de armen, de kracht van de handen is niet afgenomen. Overigens voelt zij zich volkomen gezond. Zij heeft geen tonglasten en aan de benen heeft zij geen bijzonderheden bemerkt.

Onderzoek: Patiente maakt een vermoeide indruk. De gelaatskleur is voor een jonge vrouw opvallend bleek.

Bij somatisch en neurologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Bloedbezinking: na 1 uur 13, na 2 uur 31 mm.

Nuchtere bloedsuikerwaarde: 0,110 mg%.

Bloedbeeld: hgb. 97%, erythrocyten 4.120.000, kleurindex 1,17; leucocyten 10.700. Differentiële telling: eos. 6%, staafk. 1%, segm.k. 60%, lymphoc. 28%, monoc. 5%.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt een histamine-refractaire achylie gevonden.

Therapie: drie maal per week 50 mg vitamine B I per injectie; één maal per week één injectie à 2 cc pernaemon forte en drie maal daags 10 druppels acid. hydrochlor. dil., terwijl patiente wordt toegestaan haar werkzaamheden voort te zetten. Na drie maanden behandeling is geen enkele verbetering bereikt. Zij wordt vervolgens behandeld met twee maal per week één injectie pernaemon forte, terwijl haar wordt geadviseerd de handen zoveel mogelijk rust te geven en geen werkzaamheden te verrichten. Pas na negen maanden voortgezette behandeling is zij zonder klachten.

Samenvatting

Bij een vrouw van 23 jaar, in het bezit van een achylia gastrica, zijn de paraesthesieën in de handen na een jaar behandeling verdwenen.

Wanneer uitsluitend paraesthesieën een zo lange behandelingsduur noodzakelijk maken, kan men bescheiden zijn in de verwachtingen ten opzichte van de resultaten bij objectieve afwijkingen, al kan worden toegegeven dat in enkele gevallen de paraesthesieën sneller verdwijnen. Het laatste geval maakt het waarschijnlijk dat niet alleen de verhoging van de dosering, doch ook de langdurige rust, van betekenis is geweest.

Een merkwaardige waarneming werd gedaan bij een patiente die onder behandeling kwam wegens zeer hinderlijke paraesthesieën aan de bovenste extremiteiten. Na 1½ jaar behandeling met hoge doseringen pernaemon forte en zoveel mogelijk rust waren de paraesthesieën verdwenen, doch ontwikkelden zich verschijnselen welke op een aandoening van de pyramidebanen wezen. Vanwege het belang van deze waarneming wordt de ziektegeschiedenis in extenso medegedeeld.

Een 55-jarige patiente, van beroep wijkverpleegster, bezocht het spreekuur nadat zij sinds vier weken gehinderd werd door een prikkelend gevoel in de vingertoppen van beide handen, dat geleidelijk is toegenomen en is opgestegen tot aan de polsen. Het is alsof de handen onder stroom staan. Als zij de voorwerpen, welke zij in de hand genomen heeft, met de ogen niet vasthoudt, laat zij deze vallen. Het schrijven is zeer moeilijk geworden, de pen glijdt uit de vingers. Ook het vastmaken van knopen en het naaien is haar onmogelijk geworden. Wringen en andere krachtsinspanning kosten haar grote inspanning, terwijl zij tevens een vermoeid gevoel in de onderarmen heeft. De handen zijn altijd koud.

Een half jaar geleden heeft patiente een pijnlijk gevoel in de tong gehad, dat thans weer verdwenen is. Het lopen is niet onzeker geworden en zij is niet spoedig vermoeid. Patiente wordt gehinderd door lichte duizeligheid, doch is niet doof geworden.

De eetlust is goed. Mictie en defaecatie zijn ongestoord.

Een zuster van patiente heeft een pernicieuse anaemie gehad, is daaraan tien jaar geleden overleden.

Onderzoek: Patiente blijkt een fors gebouwde vrouw te zijn, die een welvarende indruk maakt en een frisse gelaatskleur heeft. De slijmvliezen zijn niet anaemisch. Het gebit is goed verzorgd, de tonsillen zijn niet geprikkeld en aan de tong worden geen bijzonderheden gezien.

Pols: 86 per minuut, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Bloeddruk: 145/90.

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de herzenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

Armen: geen atrophie, geringe pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De paraesthesieën nemen toe bij strekken van de armen. De kracht van de armen is normaal. De knijpkracht van de handen is duidelijk afgenomen. De armreflexen zijn b.z. gelijk en normaal. De reflex van Mayer is b.z. positief. Bij de topneusproef wordt b.z. enige ataxie waargenomen, rechts meer dan links. Tast-, pijn- en temperatuurzin zijn aan de handen, van de polsen af, subjectief afgenomen. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers ongestoord te zijn. De vibratiezin is, bij plaatsen van de stemvork op de polsen, licht gestoord. Er is een astereognose van beide handen.

Buikreflexen: b.z. gelijk en normaal.

Benen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen en op de kuiten. De proef van Lasègue is b.z. negatief. De kracht van de benen is normaal. De kniepeesreflexen zijn b.z. gelijk en normaal. De Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. De voetzoolreflexen zijn normaal volgens Strümpell. Er is geen ataxie bij de

kniehakproef. Oppervlakte-sensibiliteit, diepe gevoel en vibratiezin zijn aan de benen ongestoord. De proef van Romberg is zeer zwak positief. Het lopen is een spoortje onzeker.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Bloedbeeld: hgb. 90%, erythrocyten 4.540.000, kleurindex 0,9; leucocyten 6300, gemiddelde diameter der erythrocyten 7,6 φ. Differentiële telling: eos. 1%, staafk. 1%, segm.k. 58%, lymphoblasten 1%, lymphoc. 34%, monoc. 5%. In het uitstrijkpraeparaat worden enige anisocytose, geringe hypersegmentatie en enkele micro- en macrocyten gezien.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt een histamine-refractaire achylie gevonden.

Therapie: Patiente wordt geadviseerd de handen zoveel mogelijk rust te geven, zware handenarbeid, handwerken en veel schrijven te vermijden. De verdere behandeling wordt ingesteld op dagelijks 25 mg vitamine B I per injectie en twee maal per week één injectie à 2 cc pernaemon forte.

Na vier maanden kan zij slechts weinig verbetering bemerken, alleen de kracht in de handen is toegenomen. Thans krijgt zij bovendien een zwaar gevoel in de benen en is zij spoedig vermoeid bij het lopen. Het neurologische beeld heeft zich niet gewijzigd. Patiente krijgt van heden af drie maal per week één injectie pernaemon forte, terwijl de behandeling overigens ongewijzigd wordt voortgezet. Nadat zij op deze wijze drie maanden is behandeld, geeft zij te kennen veel verbeterd te zijn. Over het algemeen voelt zij zich krachtiger. Het dove gevoel in de handen is afgenomen en zij is thans weer in staat te schrijven en de pols te voelen. Het lopen gaat veel beter, doch na lang staan wordt zij onzeker op de benen.

Na een jaar voortgezette behandeling met twee maal per week één injectie pernaemon forte en twee maal per week 25 mg vitamine B I, bovendien zoutzuur per os, bemerkt patiente nog een zeer geleidelijke verbetering. Zij heeft nog wel geringe paraesthesieën in de vingertoppen, enige moeite met het vastmaken van kleine knopen, doch overigens is zij in staat de fijnere werkzaamheden met haar handen te verrichten. Met het lopen heeft zij nog last van spoedige vermoeidheid, terwijl zij bovendien enigszins onzeker is geworden. Bij onderzoek wordt thans aan de handen alleen een lichte afname van de vibratiezin gevonden, de stereognose is intact. Aan de benen zijn de knie- en Achillespeesreflexen thans aanwezig, doch rechts wordt een pathologische reflex van Babinski gevonden. Er is b.z. enige ataxie bij de kniehakproef. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de tenen licht gestoord te zijn, de vibratiezin is aan de onderbenen en voeten opgeheven. De proef van Romberg is zwak positief en het lopen is enigszins onzeker.

Bloedbeeld: hgb. 113%, erythrocyten 5.480.000.

Samenvatting

Een 55-jarige patiente, in het bezit van een histamine-refractaire achylie, heeft aan beide handen zeer hinderlijke paraesthesieën, welke haar het verrichten van fijnere werkzaamheden onmogelijk maken. Na 1½ jaar voortgezette behandeling met gemiddeld 4 cc pernaemon forte per week, zijn de paraesthesieën verdwenen, doch zijn aan de benen pyramidebaan-verschijnselen opgetreden, terwijl tevens duidelijke stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin aan de onderste extremiteiten zijn ontstaan. De intensief voortgezette behandeling met het anti-anaemische principe heeft een polyglobulie ten gevolge gehad, welke een vermindering van de dosering noodzakelijk maakt.

Bij een dergelijke waarneming krijgt men de indruk dat de leverpraeparaten een stof bevatten welke voor de integriteit van het zenuwstelsel onontbeerlijk is, doch dat deze stof in de thans gebruikte praeparaten in onvoldoende mate aanwezig is. Daardoor geeft men theoretisch nooit genoeg, doch practisch wordt aan de dosering, door de ontwikkeling van de polyglobulie, een grens gesteld. *In dit verband kan erop gewezen worden dat het streven naar de grootst mogelijke graad van zuiverheid der praeparaten met betrekking tot het anti-anaemische principe, voor de neurologische stoornissen een uiterst bedenkelijke kant heeft.* Voor de laatste oorlog werden in de Neurologische Kliniek te Groningen zeer gunstige resultaten bereikt door behandeling met campolon en heden zou de behandeling met het minder gezuiverde pernaemon simplex de voorkeur kunnen verdienen boven die met het pernaemon forte.

Van hoe groot belang een intensief voortgezette behandeling met leverpraeparaten kan zijn, bewijst het volgende geval.

Geval IV

Reg. nr 13260 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 33-jarige patiente klaagt de laatste jaren in toenemende mate over vermoeidheid, die het laatste half jaar zeer is toegenomen, terwijl het lopen bovendien onzeker is geworden. Deze loopstoornissen zijn zodanig verergerd dat zij sinds veertien dagen alleen met steun nog enkele passen kan doen. In dezelfde tijd kreeg zij een doof gevoel in handen en voeten, terwijl armen en benen pijnlijk werden. Zij wordt gehinderd door hoofdpijn, geen pijn in de tong.

De eetlust is de laatste tijd zeer slecht, zij braakt vaak en heeft veel last van diarrhoe. Het urineren is ongestoord. De menstruatie is geregeld, doch de laatste tijd zeer gering.

Onderzoek: Patiente heeft een zeer tengere lichaamsbouw. De voedingstoestand is matig. De gelaatskleur is bleek-geel. De slijmvliezen zijn anaemisch. Het gebit heeft vele defecten en caries. De tonsillen zijn niet geprikkeld. De tong is glad, niet rood.

Pols: 72, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Bloeddruk: 100/65.

Bij druk op het sternum wordt pijn aangegeven.

Aan cor en pulmones worden geen afwijkingen gevonden.

Bij onderzoek van het abdomen wordt enige pijnlijkheid bij druk in de galblaasstreek gevonden, doch overigens geen afwijkingen.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden. De smaak van de tong is intact.

Armen: geen atrophie, geringe pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De armspieren zijn hypotoon. De kracht van de armen is b.z. gering, rechts minder dan links. De armreflexen zijn laag, rechts lager dan links. De reflexen van Mayer en Léri zijn aanwezig. Bij de topneus- en toptopproef wordt b.z. een duidelijke ataxie waargenomen.

Buikreflexen: b.z. laag, doch gelijk.

Benen: geen atrophie. De N. femoralis is b.z. pijnlijk bij druk, eveneens de kuiten. De proef van Lasègue is b.z. negatief. De beenspieren voelen hypotoon aan. De kracht van de benen is gering. De knie- en Achillespeesreflexen zijn b.z. opgeheven. De voetzoolreflexen zijn normaal volgens Strümpell. B.z. wordt een zeer zware ataxie bij de kniehakproef gevonden.

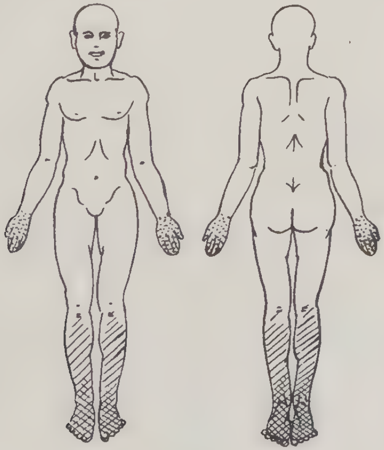


Fig. 8

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn aan de handen subjectief gestoord van even boven de polsen af, toenemend naar distaal, met objectieve stoornissen aan de vingers. De vibratiezin is aan armen en handen duidelijk gestoord. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers licht gestoord te zijn. Tast-, pijn- en temperatuurzin zijn subjectief gestoord van even boven de knieën af, toenemend naar distaal, met objectieve stoornissen aan de voeten (fig. 8). De vibratiezin is van het bekken af gestoord. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de tenen volkomen gestoord te zijn. Ook bij bewegen van de voeten worden fouten gemaakt. Topognose en discriminatiezin zijn gestoord aan de benen.

Bij de proef van ROMBERG blijkt patiente zich niet staande te kunnen houden met gesloten ogen. Het lopen is is zeer atactisch, alleen mogelijk tussen twee verpleegsters.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Bloedbeeld: hgb. 50%, erythrocyten 1.640.000, kleurindex 1,45; leucocyten 4100. Differentiële telling: eos. 2%, jeugdv. 2%, staafk. 11%, segm.k. 33%, lymphoc. 40%, monoc. 12%. In het uitstrijkpraeparaat wordt gezien polychromasie, anisocytose, normoblasten en megaloblasten.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt een anaciditeit gevonden.

Lumbale punctie: druk 80 mm, proef van QUECKENSTEDT: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een normale stijging van de vloeistofspiegel gevonden. Reactie van NONNE: negatief. Reactie van PANDY: negatief. Reactie van BENEDICT: (+). Cellen: 8/3 per mm^3. Goudsolcurve: 01210.00000.

De luesreacties in bloed en liquor zijn negatief.

Therapie: De behandeling wordt ingesteld met bedrust, drie maal daags één tablet acidol-pepsine (sterk) en dagelijks 2 cc campolon. Na drie maanden behandeling geeft patiente aan dat de pijnen en paraesthesieën verdwenen zijn. De kracht in armen en benen is duidelijk toegenomen, zij kan thans zonder steun enkele pasjes lopen. Patiente wordt geactiveerd, doch overigens wordt de behandeling onveranderd voortgezet. Na zes maanden voortgezette behandeling met 2 cc campolon per dag is de toestand als volgt:

Armen: geen paraesthesieën, geen pijn bij druk op de zenuwstammen, de tonus van de armspieren is normaal, de kracht van de bovenste extremiteiten is vrij goed, de peesreflexen zijn onveranderd. Er is b.z. een spoortje ataxie bij de topneusproef.

Benen: geen paraesthesieën, geen pijn bij druk op de zenuwstammen, de tonus van de beenspieren is laag, de kracht is b.z. behoorlijk. De kniepeesreflexen zijn b.z. aanwezig, doch laag. De Achillespeesreflexen zijn opgeheven. Voetzoolreflexen b.z. normaal. Er is b.z. een duidelijke ataxie bij de kniehakproef.

Sensibiliteit: de oppervlakte-sensibiliteit is aan de handen ongestoord. De vibratiezin is aan onderarmen en handen in lichte mate gestoord. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de vingers intact te zijn. Aan de benen zijn tast- en pijnzin aan het voorste gedeelte van de voeten subjectief iets afgenomen (fig.9). De temperatuurzin is ongestoord. Vibratiezin is aan de benen duidelijk gestoord. Het diepe gevoel blijkt bij bewegen van de tenen gestoord te zijn, doch grove bewegingen van de tenen worden waargenomen. Het bewegen van de voeten wordt zonder fouten waargenomen. Topognose en discriminatiezin zijn aan de benen licht gestoord.

De proef van ROMBERG is positief, het lopen is enigszins onzeker, doch zonder hulp mogelijk.

Bloedbeeld: hgb. 90%, erythrocyten 5.060.000.

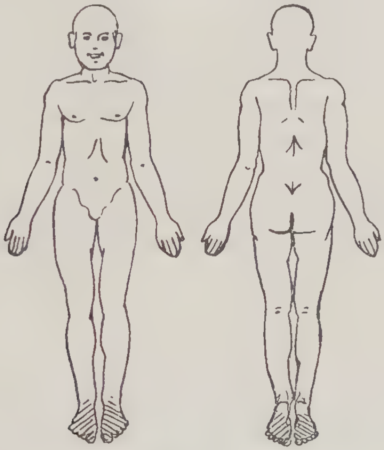


Fig. 9

Samenvatting

Bij een 33-jarige vrouw, lijdende aan pernicieuse anaemie, worden verschijnselen gevonden, welke door een aandoening der periphere zenuwen kunnen worden verklaard. Het is mogelijk dat daarnaast een degeneratie der achterstrengen aanwezig is, doch op grond van het klinische beeld kan dit niet met zekerheid worden gezegd. Verschijnselen welke wijzen op stoornissen van de pyramidebanen ontbreken. Na zes maanden voortgezette behandeling met 2 cc campolon daags zijn de pijnen, paraesthesieën en pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen, verdwenen. De kracht is aanzienlijk toegenomen. De oorspronkelijk opgeheven kniepeesreflexen zijn weer op te

wekken. De ataxie is afgenomen. De stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit zijn aan de armen geheel, aan de benen nagenoeg verdwenen. De stoornissen in diepe gevoel en vibratiezin zijn afgenomen. Het lopen, dat bij het begin van de behandeling onmogelijk was, is zonder hulp weer mogelijk geworden.

Bij een dergelijk geval dringt zich de overtuiging op dat het herstel uitsluitend te danken is aan de regeneratie der periphere zenuwen. Op grond van gelijke waarnemingen menen McAlpine, Bickel en Rundles dat de verbetering van de neurologische afwijkingen, na levertherapie, hoofdzakelijk door het verdwijnen der neuritische verschijnselen wordt bepaald. Foster gaat zelfs nog een stap verder en meent dat de klinische verbetering alleen door het verdwijnen der neuritische verschijnselen wordt veroorzaakt. Indien vibratiezin, diepe gevoel en mictieklachten, onder invloed van de therapie, verbeteren of verdwijnen, meent hij te mogen aannemen dat deze verschijnselen door extra-medullaire stoornissen worden veroorzaakt. Foster acht dus alleen de periphere zenuwen in staat tot regeneratie. Hij grondt deze mening op het pathologisch-anatomisch onderzoek, waarbij in de door hem onderzochte periphere zenuwen, post mortem of door biopsie, aanzienlijk minder afwijkingen werden gevonden wanneer tevoren een langdurige behandeling was toegepast. Het is de vraag of het materiaal van Foster, dat zich in totaal tot vijf gevallen beperkt, voldoende is om een zo verstrekkende conclusie te rechtvaardigen. Bovendien zijn het alle oude gevallen, waarbij de perniciеuse anaemie reeds 11–24 jaar bestond. Toch is het mogelijk dat ook hierin een kern van waarheid aanwezig is. Het is verscheidene onderzoekers opgevallen dat de atactische verschijnselen sneller verbeterden wanneer deze niet gecombineerd waren met pyramidebaan-symptomen. Het is mogelijk dat in dergelijke gevallen een groot gedeelte der stoornissen in het diepe gevoel van periphere aard is. Voor de prognose is het daarom van het grootste belang zo nauwkeurig mogelijk uit te maken in hoeverre degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen aanwezig zijn. Hierbij kunnen niet alleen de pijnen en paraesthesieën, doch ook de afwijkingen aan de reflexen en in

het bijzonder de stoornissen in de oppervlakte-sensibiliteit aan de distale einden der extremiteiten, van grote diagnostische waarde zijn.

Toch zijn er in de literatuur voldoende waarnemingen vastgelegd op grond waarvan men moet aannemen dat ook de medullaire afwijkingen, mits deze niet te lang hebben bestaan, door de substitutie-therapie gunstig worden beïnvloed (MURPHY). Het volgende geval kan aan deze opvatting steun geven.

Geval V

Reg. nr 13791 (Psychiatrisch-Neurologische Kliniek). Een 23-jarige vrouw heeft vier maanden geleden een blaas- en nierbekkenontsteking doorgemaakt, waarvoor zij enige weken te bed heeft gelegen. Sinds zij geactiveerd wordt heeft zij een doof en prikkelend gevoel in de benen gekregen. Het is alsof zij met spelden en naalden geprikt wordt. Bovendien heeft zij voortdurend last van koude voeten. De kracht in de benen is verminderd en het lopen is onzeker geworden. Al deze klachten nemen toe bij vermoeidheid, terwijl zij dan tevens door pijn in de benen wordt gehinderd. Over het algemeen is zij snel vermoeid, soms duizelig. De eetlust is zeer matig. De mictie is ongestoord. De defaecatie is traag, waardoor zij soms enige dagen achtereen obstipatie heeft.

Patiente is vroeger altijd goed gezond geweest.

Onderzoek: De slijmvliezen blijken niet anaemisch te zijn. De kleur van de huid is normaal, handen en voeten voelen koud aan. Er is b.z. een spoor praetibiaal oedeem. Het gebit is intact. De tong is aan de randen iets glad, doch overigens geen bijzonderheden.

Pols: 72 per minuut, regulair, aequaal, normaal van vulling en spanning.

Bloeddruk: 130/80.

Aan cor, pulmones en abdomen worden geen afwijkingen gevonden.

Bij neurologisch onderzoek worden aan de hersenzenuwen geen afwijkingen gevonden.

Armen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De tonus van de armspieren is laag. De kracht van de armen en handen is b.z. normaal. De armreflexen zijn hoog, doch gelijk. Bij de topneusproef wordt b.z. een zeer geringe ataxie gevonden, links meer dan rechts.

Buikreflexen: b.z. laag, doch gelijk.

Benen: geen atrophie, geen pijnlijkheid bij druk op de zenuwstammen. De tonus van de beenspieren is normaal. Bij passief bewegen wordt een geringe spasmus in beide benen waargenomen. De kracht is b.z. iets afgenomen, rechts meer dan links. De kniepeesreflexen zijn

b.z. hoog, met uitbreiding van de reflexogene zône tot op de voet. Er zijn b.z. pseudo-kniecloni. De Achillespeesreflexen zijn b.z. hoog, met pseudo-voetcloni b.z. B.z. zijn dubieuze pathologische voetzoolreflexen van BABINSKI aanwezig. De reflex van ROSSOLIMO is b.z. negatief. Bij de kniehakproef wordt b.z. een geringe ataxie waargenomen.

Sensibiliteit: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn aan armen en benen ongestoord. De vibratiezin is aan de handen licht gestoord, aan de onderbenen duidelijk gestoord. Het diepe gevoel is bij bewegen van de vingers intact, bij bewegen van de tenen duidelijk gestoord. Topognose en vibratiezin zijn aan de benen licht gestoord. De proef van ROMBERG is positief, het lopen spastisch-atactisch.

Bezinking: na 1 uur 11 mm.

Urine: alb. –, red. –, sed. geen afwijkingen.

Bloedbeeld: hgb. 90%, erythrocyten 3.620.000, kleurindex 1,2; gemiddelde diameter der erythrocyten 7,2 φ, leucocyten 8800. Differentiële telling: eos. 4%, bas. 1%, myeloc. 1%, jeugdv. 1%, staafk. 4%, segm.k. 57%, lymphoc. 27%, monoc. 5%. In het uitstrijkpraeparaat wordt enige anisocytose en poikilocytose gezien.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt een anaciditeit gevonden.

Lumbale punctie: druk 160 mm. Proef van QUECKENSTEDT: bij persen en bij druk op de halsvenen wordt een snelle en directe stijging van de vloeistofspiegel gezien. Reactie van NONNE: spoor. Reactie van PANDY: (+). Reactie van BENEDICT: +. Cellen: 6/3 per mm^3. Goudsolcurve: 00333.20000.

De luesreacties in bloed en liquor zijn negatief.

Therapie: De behandeling wordt ingesteld met dagelijks 2 cc campolon intramusculair. Bovendien drie maal daags één tablet acidolpepsine (sterk). Deze behandeling wordt drie maanden voortgezet, waarna patiente de Kliniek verlaat. Thuis wordt de behandeling ingesteld op één maal per week 2 cc pernaemon forte. Na een half jaar komt zij voor contrôle-onderzoek. Patiente geeft aan zich veel beter te voelen, zij is niet meer vermoeid en in staat wandelingen van drie uur te maken. De voeten zijn nog wel spoedig koud, doch zij wordt niet meer gehinderd door pijnen en paraesthesieën. Bij onderzoek wordt aan de armen alleen een lichte afname van de vibratiezin gevonden. Aan de benen wordt geen spasmus bij passief bewegen geconstateerd. De kracht van de benen is b.z. normaal. De knie- en Achillespeesreflexen zijn rechts hoger dan links, met b.z. een geringe uitbreiding van de reflexogene zône. Er zijn geen cloni. De voetzoolreflexen zijn b.z. normaal volgens STRÜMPELL, rechts iets fraaier dan links. Bij de kniehakproef wordt b.z. een spoortje onzekerheid gezien, links meer dan rechts. De vibratiezin is aan de benen duidelijk gestoord, het diepe gevoel licht gestoord. De proef van ROMBERG is zwak positief. Bij lopen blijkt de spastisch-atactische gang verdwenen te zijn.

Samenvatting

Bij een 23-jarige vrouw, met een lichte hyperchrome anaemie en anaciditeit van het maagsap, zijn sinds twee maanden verschijnselen van een gecombineerde strengziekte aanwezig. Op grond van de paraesthesieën en pijnen moet het bestaan van degeneratieve veranderingen in de periphere zenuwen worden aangenomen, deze staan in het syndroom niet op de voorgrond.

Na $1\frac{1}{2}$ jaar behandeling met injiceerbare leverpraeparaten zijn, op geringe uitzonderingen na, alle neurologische afwijkingen verdwenen, waarbij in het bijzonder opvalt het herstel van de functie der pyramidebanen.

Op grond van dergelijke waarnemingen kan het mogelijk geacht worden dat de medullaire afwijkingen, mits deze niet te lang hebben bestaan, een gunstige invloed van de thans gebruikelijke therapie ondervinden. GREENFIELD en O'FLYNN hebben een geval waargenomen waarbij duidelijke pathologische reflexen aan de benen aanwezig waren, doch bij pathologisch-anatomisch onderzoek in de pyramidebanen zeer geringe afwijkingen werden gevonden. Zij achten het mogelijk dat pyramidebaan-verschijnselen optreden voordat zichtbare anatomische veranderingen aanwezig zijn. Het blijft daarom van het grootste belang de diagnose vroeg te stellen, waarvoor de klachten en verschijnselen van het periphere zenuwstelsel van bijzondere betekenis zullen zijn. Bovendien hebben de therapeutische ervaringen ten overvloede bewezen dat de periphere verschijnselen in het ziektebeeld een belangrijke rol spelen, want juist deze worden het eerst en het meest constant in gunstige zin beïnvloed.

Wanneer ik thans de opvattingen over de therapie, op grond van de literatuur en gesteund door eigen waarnemingen in het kort samenvat, kunnen de volgende therapeutische gedragslijnen worden aangegeven:

1e De behandeling dient zo vroeg mogelijk te worden ingesteld, bij voorkeur in het stadium waarbij uitsluitend subjectieve verschijnselen aanwezig zijn.

2e In het begin moet absolute bedrust worden voorgeschreven gedurende twee maanden. Wanneer alleen afwijkingen aan de bovenste extremiteiten aanwezig zijn, moet het verrichten van handenarbeid worden verboden.

3e Bij de behandeling genieten injiceerbare, weinig gezuiverde leverpraeparaten de voorkeur boven leverdieet en leverpraeparaten per os, vanwege de hogere therapeutische kwaliteiten, doch tevens omdat een nauwkeuriger dosering daardoor mogelijk is.

4e De behandeling moet in het begin zeer krachtig worden ingezet, waarbij een gemiddelde dosering van 4 cc pernaemon simplex per dag of 3 × 2 cc pernaemon forte per week, voor ons land, kan worden aangegeven en tot het ontstaan van een polyglobulie moet worden voortgezet.

5e Bij verbetering der neurologische afwijkingen kan een geleidelijke vermindering worden overwogen, om bij de minste progressie een hogere dosering te geven voor zover de toestand van de patient dit toelaat.

6e Bij geen verbetering dient de behandeling te worden voortgezet, om progressie te voorkomen.

7e De organo-therapie kan, na de bedrust, met loopoefeningen worden gecompleteerd.

8e Het is van groot belang het ontstaan van decubitus en intercurrente ziekten te voorkomen, aangezien deze het effect van de therapie ongunstig beïnvloeden.

SAMENVATTING

IN deze studie werd de vraag over het voorkomen van stoornissen in het periphere zenuwstelsel, bij toestanden van voorwaardelijke deficientie, aan een onderzoek onderworpen. Uitgaande van de voornaamste literatuur, over de neurologische afwijkingen bij pernicieuse anaemie, werd duidelijk gemaakt dat het bestaan van polyneuritische verschijnselen, bij deze ziekte, door het merendeel der onderzoekers werd ontkend of onbelangrijk geacht. Daarnaast bleek dat verscheidene onderzoekers zich hiermede niet hebben kunnen verenigen en de gangbare opvatting, waarbij alle verschijnselen door medullaire afwijkingen werden verklaard, verwierpen. Toch is nimmer de consequentie getrokken dat bij voorwaardelijke deficientie in de eerste plaats het periphere zenuwstelsel wordt getroffen en dat geen neurologisch syndroom bij deze toestanden wordt gevonden, waarbij periphere stoornissen ontbreken.

Aan de hand van het beschikbare klinische materiaal werd aangetoond, dat in het neurologische beeld de verschijnselen van het periphere zenuwstelsel nimmer ontbreken en daarvan een intergrerend gedeelte uitmaken.

De klinische bevindingen werden door pathologisch-anatomisch onderzoek geverifieerd. Door de methode der biopsie werd een onderzoek ingesteld naar de toestand van het periphere zenuwstelsel, in alle stadia van de ziekte. Hierbij werden zeer duidelijke afwijkingen gevonden, in het eerste stadium gekenmerkt door ernstige degeneratieve veranderingen aan de mergscheden, in de latere stadia bovendien door degeneratie en ondergang der ascylinders. Hierbij was opvallend, dat in het begin van de ziekte afwijkingen werden gevonden welke locaal beperkt waren en zich tot enkele naast elkaar gelegen mergscheden, in de kleinste vertakkingen, bepaalden. In de latere stadia kon een diffuus verval van myeline, ook in de grotere takken, worden gezien. Men krijgt daardoor de indruk, dat het degeneratie-proces aan de periphere zenuwen de neiging heeft

zich van de peripherie naar het centrum uit te breiden. Daarnaast werd de mogelijkheid opengelaten, dat ook in de proximale gedeelten der periphere zenuwen locale degeneraties voorkomen, hetgeen uit de spaarzame literatuur over dit onderwerp mogelijk moet worden geacht, doch door de methode der biopsie niet kon worden bewezen.

Op grond van de pathologisch-anatomische bevindingen mag met zekerheid worden aangenomen, dat hetgeen zich bij de bestudering van het klinisch beeld opdringt, juist is en dat in alle toestanden van voorwaardelijke deficientie een aanzienlijke degeneratie van het periphere zenuwstelsel aanwezig is.

Aangezien het degeneratieve proces in de periphere zenuwen in de eerste plaats gekenmerkt wordt door degeneratie en verval van myeline, op de voet gevolgd door degeneratie en ondergang der ascylinders, mag dit proces gelijkwaardig geacht worden aan hetgeen in de lange banen der medulla wordt gevonden, waar eveneens een primaire parenchymateuze degeneratie der mergscheden wordt gezien, gevolgd door axiale veranderingen.

SUMMARY

In this study the question of disturbances in the peripheral nervous system, occurring in conditions of conditional deficiency, is investigated.

Starting from the most important literature on neurologic anomalies in cases of pernicious anemia, the existence of polyneural symptoms is shown to be denied or thought irrelevant by most investigators. At the same time, several investigators appeared not to agree and to reject the current view, according to which all symptoms are explained by medullary anomalies. Yet, the conclusion has never been drawn that in cases of conditional deficiency the peripheral nervous system is affected in the first place and that no neurologic syndrome is ever found in these conditions without peripheral disturbances.

From the available clinical material it was shown that the symptoms of the peripheral nervous system are never absent from the neurologic syndrome, but are part and parcel of it.

The clinical findings were verified by pathological-anatomical investigations. By means of the method of biopsy, the condition of the peripheral nervous system at all stages of the disease was investigated. In this way, clearly distinct anomalies were found, characterized at the initial stage by serious degenerative changes in the neurilemma, at the later stages by degeneration and destruction of the axis-cylinders. The remarkable thing about this was that at the initial stage of the disease localized anomalies were found, which were limited to a few adjoining neurilemmata in the finest ramifications. At the later stages, diffuse myelin degeneration, in the larger ramifications also, was observed. So the degenerative process in the peripheral nerves gives the impression of tending to expand from the periphery to the centre. Besides, the possibility was left open of local degeneration in the proximal parts of the peripheral nerves as well. This is considered possible by the scanty literature on the subject, but cannot be proved by the method of biopsy.

On account of the pathological-anatomical findings, the conclusion suggesting itself after the study of the clinical picture may be right, viz. that all conditions of conditional deficiency are accompanied by a considerable degeneration of the peripheral nervous system.

The degenerative process in the peripheral nerves, characterized in the first place by degeneration and destruction of myelin, immediately followed by degeneration and destruction of the axis-cylinders, may be considered equivalent to the processes found in the long medullary tracks, also consisting of a primary parenchymatous degeneration of the neurilemmata, followed by axial changes.

RÉSUMÉ

L'auteur examine, dans cette étude, la question de l'apparition de troubles du système nerveux périphérique, lors d'états de déficience conditionnelle.

Basé sur la bibliographie la plus importante relative aux anomalies neurologiques se présentant dans l'anémie pernicieuse,

l'auteur montre clairement que la plupart des auteurs ont méconnu ou jugent sans importance l'existence de symptômes polynévritiques lors de cette maladie. Mais on constate aussi que divers rechercheurs n'ont pu se joindre à cette façon de penser et ont rejeté l'opinion courante selon laquelle des anomalies médullaires expliquent tous les symptômes. Toutefois, il n'a jamais été conclu qu'en cas de déficience conditionnelle c'est le système nerveux périphérique qui est attaqué en premier lieu et que l'on ne trouve point dans ces états un syndrome neurologique dans lequel des troubles périphériques font défaut.

A l'aide du matériel clinique dont il a disposé, l'auteur a démontré que les symptômes du système nerveux périphérique ne manquent jamais dans le syndrome neurologique et qu'ils en font partie intégrale.

Les observations cliniques ont été vérifiées par l'examen pathologo-anatomique. L'auteur a étudié, au moyen de la méthode de la biopsie, l'état du système nerveux périphérique dans tous les stades de la maladie. Des anomalies très nettes ont été décelées ainsi, caractérisées, dans le premier stade, par de graves altérations dégénératives à la gaîne de myéline et, de plus, dans les stades ultérieurs par dégénération et destruction des cylindres-axes. On remarquait ici qu'il y avait, au début de la maladie, anomalies de localisation restreinte, bornées à quelques gaînes de myéline situées à côté les unes des autres, dans le plus petites ramifications. Dans les stades plus avancés, on voyait une perte diffuse de la myéline, même dans les grandes ramifications. Ceci donne l'impression que le procès dégénératif des nerfs de la périphérie a tendance à s'étendre de la périphérie vers le centre. A côté de cela, il existe aussi possibilité de ce que des dégénérations locales se présentent de même dans les parties proximales des nerfs de la périphérie, ce que laisse entendre le peu de bibliographie relative à ce sujet, mais n'a pu être prouvé par la méthode de la biopsie.

Sur la base des recherches pathologo-anatomiques, on peut admettre avec certitude la justesse de ce que l'étude du syndrome clinique impose à l'esprit et qu'il y a, dans tous les états de déficience conditionnelle, une dégénération considérable du système nerveux périphérique.

Vu que le procès dégénératif qui se joue dans les nerfs de la périphérie est caractérisé en premier lieu par dégénération et perte de myéline, suivies de près par dégénération et destruction des cylindres-axes, on peut considérer ce procès comme équivalent à ce que l'on trouve dans les longs parcours de la moelle, où l'on voit de même une dégénération parenchymateuse primaire des gaînes médullaires, suivie d'altérations axiales.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wird das Vorkommen von Störungen des peripheren Nervensystems bei bedingten Defizienzzuständen untersucht.

An Hand der wichtigsten Litteratur über neurologische Störungen bei perniziöser Anämie wird festgestellt, dass die meisten Untersucher das Vorkomen polyneuritischer Symptome bei dieser Erkrankung entweder leugnen oder für nicht belangreich halten. Doch gibt es daneben noch mehrere Verfasser, die sich der gangbaren Auffassung wonach alle Symptome durch die medullären Störungen erklärt werden, nicht anschliessen können. Doch wurde daraus niemals die Folgerung gezogen, dass bei bedingter Defizienz in erster Linie das periphere Nervensystem betroffen ist und dass bei diesen Zuständen kein neurologischer Symptomenkomplex ohne periphere Störungen gefunden wird.

An Hand des zur Verfügung stehenden klinischen Materials wurde gezeigt, dass niemals im neurologischen Bild die Symptome des peripheren Nervensystems fehlen und dass sie einen integrierenden Bestandteil dessen ausmachen.

Die klinischen Ergebnisse wurden durch die pathologisch-anatomischen Untersuchung verifiziert. Mittels Biopsie wurde der Zustand des peripheren Nervensystems in allen Stadien der Krankheit untersucht. Dabei wurden sehr deutliche Veränderungen gefunden u.zw. im ersten Stadium charakterisiert durch ernstliche degenerative Veränderungen an den Markscheiden, in den späteren Stadien überdies durch Degeneration und Untergang der Achsenzylinder. Dabei war es auffällig, dass im

Beginn der Erkrankung Veränderungen gefunden wurden, die lokal begrenzt waren und sich auf einige nebeneinander liegende Markscheiden in ihren kleinsten Verzweigungen beschränkten. In den späteren Stadien sah man einen diffusen Zerfall des Myelins, auch in den grösseren Verzweigungen! Man bekommt dadurch den Eindruck, dass der degenerative Prozess an den peripheren Nerven die Neigung hat sich von der Peripherie nach dem Zentrum auszubreiten. Daneben wird auch die Möglichkeit erwogen, dass auch in den proximalen Teilen der peripheren Nerven Degenerationen vorkommen; dies wird auf Grund der spärlichen Litteratur über diesen Gegenstand für möglich gehalten, konnte jedoch durch die Biopsie nicht bewiesen werden.

Auf Grund der pathologisch-anatomischen Ergebnisse mag sicher angenommen werden, dass der Eindruck, der sich beim Studium des klinischen Bildes aufdringt, richtig ist und dass bei allen Zuständen von bedingter Defizienz eine bedeutsame Degeneration des peripheren Nervensystems vorkommt.

Da der degenerative Prozess am peripheren Nervensystem in erster Linie durch Degeneration und Zerfall des Myelins, und dann durch Degeneration und Untergang des Achsenzylinders gekennzeichnet ist, kann man diesen Prozess mit dem in den langen Bahnen der Medulla vergleichen, wo ebenfalls eine primäre parenchymatöse Degeneration der Markscheiden, gefolgt durch axiale Veränderungen zu sehen ist.

LITERATUUR

Alsted, G., On free hydrochloric acid in the stomach in pernicious anemia. Acta Medica Scandinavica *82:* 288, 1934.

Aring, C. D., Bean, W. E., Roseman, E., Rosenbaum, M., Spies, T. D., The peripheral Nerves in cases of nutritional deficiency. Archives of Neurology and Psychiatry *45:* 772, 1941.

Baatz, K., Beitrag zur Leberbehandlung der perniziösen Anämie. Folia Haematologica *39:* 513, 1930.

Baker, B. M., Bordley, J., Longcope, W. T., The effect of liver-therapy on the neurologic manifestations of pernicious anemia. Amer. Journ. Med. Sciences *184:* 1, 1932.

Ballmann, E., Über frühzeitiges Auftreten von Rückenmarkserscheinungen bei perniziöser Anämie (Biermer). Mediz. Klinik *16:* 249, 1921.

Baló, J., Myelitis als Folge-erscheinung der Erkrankung des Pankreas. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *102:* 275, 1928.

Barath, E., Fülop, J., Über den pathogenetischen Zusammenhang von perniziöser Anämie und Polycythaemia rubra. Klin. Wochenschr. *30:* 1077, 1935.

Beebe, R. T., Lewis, G. E., The maintenance dose of potent material in pernicious anemia. Amer. Journ. Med. Sciences *18:* 796, 1931.

Beebe, R. T., Wintrobe, M. M., Diagnosis of obscure cases of pernicious anèmia. Archives of Internal Medicine *51:* 630, 1933.

Behrens, M., Chronische paranoide Erkrankungen bei perniziöser Anämie. Monatschr. f. Psychiatrie und Neurologie *47:* 215, 1920.

Beins, C. A. G., Lottgerink, A. B., Geval van inheemse spruw met huidafwijkingen. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *50:* 5739, 1935.

Biberfeld, H., Die Behandlung der perniziösen Anämie mit leberreicher Diät nach Minot und Murphy. Deutsche Med. Wochenschr. 1927, II: 2124.

Bickel, G., Considérations sur le traitement du syndrome neurologique de l'anémie pernicieuse. Schweiz. Med. Wochenschr. *67:* 221, 1937.

Bickel, H., Funikuläre Myelitis mit bulbären und polyneuritischen Symptomen. Arch. f. Psychiatrie *53:* 1106, 1914.

Biemond, A., Arteriolosklerosis medullae spinalis als oorzaak van strengziekte. Psych. en Neurol. Bladen *47:* 281, 1943.

———, Pathologische anatomie der polyneuritis. Psych. en Neurol. Bladen *47:* 416, 1943.

Biemond, A., Diagnostiek van hersenziekten. Erven F. Bohn N.V. Haarlem 1946,

Bodechtel, G., Zur Histopathologie der funikulären Spinalerkrankung mitbesond erer Berücksichtigung der bei der perniziösen Anämie zu sehenden Groszhirnveränderungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *137:* 104, 1931.

Boedecker, J., Juliusburger, O., Casuistischer Beitrag zur Kenntniss der anatomischen Befunde bei spinaler Erkrankungen mit progressiver Anämie. Arch. f. Psychiatrie *30:* 272, 1898.

Boekelman, W. A., Progressieve pernicieuse anaemie. Geneesk. Bladen *13:* 1, 1908.

Boerma, N. J. A. F., Beri-beri als complicatie bij zwangerschap en baring. Klinische les. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *75:* 4402, 1931.

Bogaert, L. van, La polynévrite anémique. Annales de Médecine 1927: 321.

Boldyreff, W. N., The acidity of the gastric juice and contents of the tasting stomach. Acta Medica Scandinavica *32:* 111, 1934.

Bonhoeffer, K., Unterernährungspsychosen von Pellagratypus. Deutsche Med. Wochenschr. *23:* 741, 1923.

Bosch, W. G., Over het beloop van een pellagra-achtige ziekte bij een Javaan. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *75:* 4332, 1931.

Bouman, L., Bielschowsky, M., Rückenmarksbefunde bei „geheilter" Myelose. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *152:* 538, 1935.

Braak, J. W. G. ter, Pathogenese van toxische polyneuritis, naar aanleiding van klinische en experimentele waarnemingen. Psych. en Neurol. Bladen *47:* 376, 1943.

Bramwell, B., On the association of pernicious anemia with subacute combined degeneration of the spinal cord. Edinburgh. Med. Journ. *14:* 260, 1915.

Bremer, F. W., Zur Pathogenese der funikulären Spinalerkrankung. Klin. Wochenschr. *39:* 380, 1931.

———, Funikuläre Spinalerkrankung. Handbuch der Neurologie (O. Bumke und O. Foerster), Band 13: 941, 1936.

———, Über die Pathogenese der perniziösen Anämie. Klin. Wochenschr. *40:* II 1657, 1932.

Brester, A., Hulst, L. A., Een geval van vermoedelijk secundaire pellagra. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *79:* 158, 1935.

Brouwer, B., Over het zenuwstelsel bij anaemia perniciosa. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *72:* 777, 1928.

———, De strengziekten van het ruggemerg. (Bouman en Brouwer). Leerboek der zenuwziekten, Deel II: 38, 1930.

———, Strengziekten van het ruggemerg. Capita Selecta. Erven F. Bohn N.V., Haarlem 1940.

Brouwer, B., Blauwkuip, H. J. J., Über das Zentralnervensystem bei

perniziöser Anämie. Monatschr. f. Psychiatrie und Neurologie *38:* 286, 1915.

Bubert, H. M., Subacute combined sclerosis. Journ. of Amer. Med. Assoc. *90:* 903, 1928.

Burgerhout, H., van Londen, D. M., Ruggemergsveranderingen bij pernicieuse anaemie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *52:* 1479, 1908.

Buschke, A., Langer, E., Sporadisches Auftreten von Pellagra in Berlin. Klin. Wochenschr. *42:* 1921, 1923.

Busscher, J. de, La précission des symptomes neurologiques dans l'anémie pernicieuse progressive. Journ. Belge de Neurol. et de Psych. *32:* 248, 1932.

Carmichael, E. A., Stern, R. O., Korsakoff's syndrome. Its histopathology. Brain *54:* 189, 1931.

Castle, W. B., The effect of the administration to patients with pernicious anemia of the contents of the normal human stomach recovered after the ingestion of beef muscle. Amer. Journ. Med. Sciences *178:* 748, 1929.

Chotzen, F., Zum Auftreten pellagröser Erkrankungen in Deutschland. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *109:* 739, 1927.

Christensen, O., On the effect of liver administration on the myelopathy of perniciosa patients. Acta Medica Scandinavica *78:* 254, 1932.

Coenen, L., Periphere neuritis bij pernicieuse anaemie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *85:* 637, 1941.

Cohen, A. E., Subacute combined sclerosis, progressive during remission of pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *90:* 1787, 1928.

Collier, Opmerking naar aanleiding van de Voordracht -van Hurst: Allbutt and Rollestone's System of Med. 1910.

Cowgill, G. R., Gilman, A., Physiology of vitamins. The effect of lack of the vitamin B complex on the secretion of gastric juice in dogs with gastric pouches. Archives of Internal Medicine *53:* 58, 1934.

Cramer, W., On the mode of action of vitamins. The Lancet *204:* 1046, 1923.

———, Vitamins and the borderland between health and disease. The Lancet 1924, I 633.

Curschmann, H., Die Nervenstörungen der Biermerschen Anämie und die Lebertherapie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *111:* 151, 1929.

———, Die Nervenstörungen der Biermerschen Anämie und die Lebertherapie. Med. Klinik. 1929, II 1764.

Curschmann, H., Über funikuläre Myelose bei hämolytischem Ikterus. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *122:* 119, 1931.

Croniczer, G., Ein mit Myelitis funikularis komplizierter Fall von Diabetes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *104:* 286, 1928.

Crouzon, O., Des scléroses combinées. Thèse de Paris, 1904.

Dattner, B., Achlorhydrie, Blutbild und Nervensystem. Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie *53:* 1936.

Davison, C., Subacute degeneration of the cord: changes following livertherapy; a histopathologic study. Archives of Neurology and Psychiatry *26:* 1195, 1931.

———, Effect of livertherapy in pathways of spinal cord in subacute combined degeneration. Archives of Internal Medicine *67:* 473, 1941.

Déjerine, J., Jumentié, J., Un cas de syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieures, suivi d'autopsie. Revue Neurologique *27:* 271, 1914.

———, Un cas de Tabes périphérique. Revue Neurologique *27:* 464, 1914.

Delhaye, A., van Bogaert, L., Les myélites funiculaires en dehors de l'anémie pernicieuse, I. Annales de Médecine *34:* 42, 1933.

Delbeke, R., van Bogaert, L., Les myélites funiculaires en dehors del 'anémie pernicieuse, II. Annales de Médecine *34:* 382, 1933.

Deml, H., Über Leverbehandelte funikuläre Spinalerkrankungen. Arch. f. Psychiatrie *99:* 57, 1933.

Denton, J., The pathology of pellagra. The Amer. Journ. of Tropical Medicine *5:* 173, 1925.

Doinikow, B., Zur histopathologie der Neuritis mit besonderer Berücksichtigung der Regenerationsvorgänge. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *46:* 20, 1913.

Dreyfus, L., Über Polyneuritis. Münch. Med. Wochenschr. *1:* 51, 1912.

Dumoulin, F. V. B., Deficientieverschijnselen onder geallieerde krijgsgevangenen in Siam. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *90:* 925, 1946.

Dürck, H., Untersuchungen über die Pathologische Anatomie der Beri-Beri. Beitrage zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie Suppl. *8,* 1908.

Dynes, J. B., Norcross, J. W., Peripheral neuritis as a complication of pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *22:* 586, 1943.

Eisenlohr, C., Über primäre Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und deren Beziehung zu schwerer Anämie und Rückenmarkserkrankung. Deutsche Med. Wochenschr. *18:* 1105, 1892.

ELDERS, G., Over de vorm, het verloop en de prognose van anaemie bij Indische spruw en over de aetiologie van pernicieuse anaemie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1922: 2267.
EUSTERMAN, G. B., O'LEARY, P. A., Pellagra secondary to benign and carcinomatous lesions and dysfunction of the gastro-intestinal tract. Archives of Internal Medicine *47:* 633, 1931.

FABER, K., GRAM, H. C., Relations between gastric achylia and simple and pernicious anemia. Archives of Internal Medicine *34:* 658, 1924.
FARQUHARSON, F. F., GRAHAM, D., Livertherapy in the treatment of subacute combined degeneration of the cord. Canad. Med. Assoc. Journ. *23:* 237, 1930.
FLAMENT, R., Les syndromes neuro-anémiques. Journ. Belge de Neurol. et de Psych. *33:* 363, 1933.
FLEISCHMANN, R., Zur Lehre von der Myelitis funikularis. Über heilbare und abortive Formen von Myelitis funikularis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *51:* 402, 1903.
FLINKER, R., Die neurologische Symptomenkomplexe bei Pellagra. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *151:* 642, 1934.
FOSTER, D. B., Degeneration of peripheral nerves in pernicious anemia. Archives of Neurology and Psychiatry *54:* 102, 1945.
FRIED, B. M., Subacute combined degeneration of the spinal cord in pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *92:* 1260, 1929.

GÄNSSLEN, M., Ein hochwirksamer, injicierbarer Leberextrakt. Klin. Wochenschr. *9:* 2099, 1930.
GEHUCHTEN, P. VAN, Les Neuro-Anémies. Psychiatrische en Neurol. Bladen *38:* 117, 1934.
GEORGI, F., BERGER, A., Zur Klinik und Genese der Pellagra. Monatschr. f. Psychiatrie und Neurologie *76:* 296, 1930.
GOLDBERGER, J., WHEELER, G. A., Experimental pellagra in White male convicts. Archives of Internal Medicine *25:* 451, 1920.
GOLDHAMER, S. M., Liver extract therapy in cirrhosis of the liver. Archives of Internal Medicine *53:* 54, 1934.
GOLDHAMER, J. M., BETHELL, F. H., ISAACS, R., STURGIS, C., Occurence and treatment of Neurologic changes in pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *103:* 1663, 1934.
GOLDKUHL, E., Über Psychosen bei perniziöser Anämie anlässlich eines nach Campolon geheilten Falles. Acta Psych. et Neurologica 1934: 29.
GOMBAULT, PH., Contribution à l'étude anatomique de la névrite parenchymateuse subaigue et chronique. Névrite segmentaire périaxile. Arch. de Neur. I, 1880.
GOUDSMIT, G. J., Deficientieverschijnselen bij chronische maagdarmziekten. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *178:* 3123, 1934.

Goudsmit, G. J., Over conditionele deficientie in de interne Kliniek. Geneesk. Bladen *32:* 317, 1932.
Graham, D., The treatment of pernicious anemia. Canad. Med. Assoc. Journ. *19:* 150, 1928.
Greenfield, J. G., O'Flynn, E., Subacute combined degeneration and pernicious anemia. The Lancet II: 62, 1933.
Greenfield, J. G., Carmichael, E. A., The peripheral nerves in cases of subacute combined degeneration of the cord. Brain *58:* 483, 1935.
Greenspon, E. A., The nature of the antipernicious anemia-principle in stomach. Journ. of Amer. Med. Assoc. *106:* 266, 1936.
Grewel, F., „Minor symptoms" bij anaemia perniciosa sive morbus perniciosus. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *91:* 2035, 1947.
Grinker, J., Subacute combined degeneration with report of cases. Journ. of Amer. Med. Assoc. *50:* 1109, 1908.
Grinker, R. R., Pernicious anemia, achylia gastrica and combined cord degeneration and their relationship. Archives of Internal Medicine *38:* 291, 1926.
Grinker, R. R., Kandel, E., Pernicious anemia: results of treatment of the neurologic complications. Archives of Internal Medicine *54:* 851, 1934.
Groen, J., Deficientieverschijnselen bij chronische leverziekten. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde *79:* 1772, 1935.
———, Klinisch en experimenteel onderzoek over anaemia perniciosa en voorwaardelijke deficientie. Acad. Proefschrift, Amsterdam, Scheltema en Holkema, 1935.
Guttmann, L., Die wirksamheit der Magengewebsdiät auf die funikuläre Spinalerkrankung und auf die psychischen Störungen bei der Anämia perniciosa. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *137:* 354, 1931.

Hackfield, A. W., Studies of the etiological relationship between the somatic andpsy chotic disturbances in pernicious anemia. Mental Diseases *76:* 31, 1932.
Hamilton, A. S., Nixon, C. E., Sensory changes in the subacute combined cord degeneration of pernicious anemia. Arch. Neurol. and Psychiatry *6:* 1, 1921.
Harris, W., Toxic polyneuritis. Brain *45:* 415, 1922.
Head, G. D., A case of pellagra – its bearing on the etiology and cure in the disease. Archives of Internal Medicine *34:* 93, 1924.
Heeres, P. A., Pernicieuse anaemie en leverdieet. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *24:* 2372, 1928.
———, Pernicieuse anaemie en leverdieet. Geneesk. Bladen *26:* 403, 1928.
Heinle, R. W., Welch, A. D., Folic acid in pernicious anemia.

Failure to prevent neurologic relapse. Journ. of Amer. Med. Assoc. *133:* 739, 1947.
HENNEBERG, R., Über kombinierte Strangdegenerationen. Monatschr. f. Psychiatrie *16:* 409, 1904.
———, Funikuläre Myelitis. Berl. Klin. Wochenschr. 1904 I: 124.
———, Über funikuläre Myelitis. Arch. f. Psychiatrie *40:* 224, 1905.
———, Die funikuläre Myelitis. Lewandowsky's Handbuch der Neurologie *2:* 769, 1911.
———, Atypische Formen der funikulären Myelitis. Klin. Wochenschr. *3:* 970, 1924.
HENNING, N., Weitere Erfahrungen mit der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Folia Haematologica *42:* 99, 1930.
HERMANS, E. H., SCHOTMAN, J. W., Pellagra. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *32:* 3661, 1936.
HESS THAYSEN, TH. E., Über Fettdiarrhoen. Acta Medica Scandinavica *64:* 292, 1926.
———, Ein Fall von perniziöser Anämie mit ungewöhnlichem Verlauf. Klin. Wochenschr. 7 II: 1330, 1928.
———, Secondary Pellagra. Acta Medica Scandinavica *78:* 513, 1932.
HOELEN, E., Het syndroom van Guillain-Barré en de liquorafwijkingen bij polyneuritis. Psych. en Neurol. Bladen *47:* 393, 1943.
HOLLER, G., Kasuistisches zur Jodtherapie der perniziöser Anämie. Wiener Klin. Wochenschr. *37:* 637, 1924.
HOLLER, G., KUDELKA, O., Resultate von Bestimmungen des Erythrocyten-durchmessers beim Menschen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Deutsches Archiv f. Klin. Medizin *154:* 165, 1927.
HOLST, J. E., Ein in Dänemark aufgetretener Fall von Sprue. Acta Medica Scandinavica *66:* 74, 1927.
HÜBNER, A. H., MÜLLER, H., Zur klinischen und forensischen Bedeutung der perniziöse Anämie. Arch. f. Psychiatrie *99:* 325, 1933.
HURST, A. F., Addison's (pernicious) anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. British Medical Journal *1:* 93, 1924.
———, The pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord, with special reference to its connection with Addison's (pernicious) anemia, achlorhydrie and intestinal infection. Brain *48:* 218, 1925.
———, The pathogenesis, prophylaxis and treatment of pernicious anemia. British Medical Journal 1927: 676.
HURST, A. F., BELL, J. R., The pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord, with special reference to its connection with Addison's (pernicious) anemia, achlorhydrie and intestinal infection. Brain *45:* 266, 1922.

Hyland, H. H., Farquharson, R. T., Subacute combined degeneration of the spinal cord. Archives of Neurology and Psychiatry *36* II: 1166, 1936.

Iilling, E., Über Psychosen bei perniziöser Anämie. Monatschr. f. Psychiatrie und Neurologie *78:* 295, 1931.
———, Funikuläre Spinalerkrankungen. Pharma-Medico. Zeitschr. f. d. praktischen Arzt *4:* 28, 1935.
———, Funikuläre Spinalerkrankung. Ergebnisse der inneren Medizin *48:* 340, 1935.

Joffroy, A., De la névrite parenchymateuse, spontanée, généralisée ou partielle. Arch. de Physiol. *2:* 172, 1879.
Johannessohn, F., Perniziöse Anämie bei zwei Brüdern. Deutsche Med. Wochenschr. *51:* 1953, 1925.
Jong, H. de, Un cas de sclérose combinée dans l'anémie pernicieuse avec polynévrite, présentant les symptomes d'une „paraplégie des vieillards''. Acta Psychiatrica et Neurologica *2:* 105, 1927.
Young, R. H., Neurologic features of pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *99:* 612, 1932.
Juba, A., Histologische Beiträge zur Frage der Polyneuritiden. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *138:* 257, 1935.
Jumentié, J., Le syndrome des fibres postérieures. Revue Neurologique *38:* 432, 1922.
Jürgensen, Vergleichende Mikrocapillar- und Hautsekretionsbeobachtungen bei Blutkrankheiten. Deutsches Arch. Klin. Med. *172:* 233, 1931.

Kinnier Wilson, S. A., Neurology. Edward Arnold & Co., London, 1940.
Klauder, J. V., Winkelman, N. W., Pellagra among chronic alcoholic addicts. Journ. of Amer. Med. Assoc. *90:* 364, 1928.
Kleiminger, Neu Beiträge zur Pellagralehre. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *16:* 586, 1913.
Kluge, A., Anaemia perniciosa und psychiatrische Geschäftsfähigkeit. Arch. f. Psychiatrie *81:* 353, 1927.
Koessler, K. K., Maurer, S., Longhlin, R., The relation of anemia, primary and secondary, to vitamin A deficiency. Journ. of Amer. Med. Assoc. *87:* 476, 1926.
Koessler, K. K., Maurer, S., Treatment of pernicious anemia with a high caloric diet, rich in vitamins. Journ. of Amer. Med. Assoc. *89:* 768, 1927.
Krause, F., Über das Versagen der Lebertherapie bei den funikulären Erkrankungen der perniziösen Anämie. Klin. Wochenschr. *8:* 2177, 1929.

Kroll, M., Die neuropathologischen syndrome. Berlin. Verlag von Julius Springer, 1929.

———, Zur Lehre von der funikulären Myelitis. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *106:* 282, 1926.

Lacroix, W., Koek, H. C., Een geval van hyperchrome anaemie met neurologische afwijkingen, na maagresectie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *81:* 2221, 1937.

Langen, C. D. de, Pernicieuse anaemie en ziekten van de schildklier. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *84:* 3846, 1940.

Langdon, F. W., Nervous and mental manifestations of pre-pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *45:* 1635, 1905.

Langworthy, O. R., Lesions of the central nervous system characteristic of pellagra. Brain *59:* 291, 1931.

Lauterbach, A., Über die Beziehung der Kombinierten Strangerkrankung zur perniziösen Anämie. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *95:* 1, 1925.

Leeuwen, H. C. van, Clinische waarnemingen bij hyper- en hypochrome Anaemieën. Acad. Proefschrift, Leiden 1932.

Leichtenstern, O., Über „progressive perniziöse Anämie" bei Tabeskranken. Deutsche Med. Wochenschr. *1:* 849, 1884.

Lenel, R. O., Über Rückenmarksdegeneration bei perniziöser Anämie. Arch. f. Psychiatrie *50:* 517, 1913.

Lenhartz, H., Diagnostische und therapeutische Erwägungen bei perniziöser Anämie. Münchener Med. Wochenschr. *16:* 669, 1930.

Lewy, F. H., Spies, T. D., Aring, C. D., The incidence of neuropathy in pellagra. Journ. of Amer. Med. Assoc. *199:* 840, 1940.

Leyden, E. von, Über Polyneuritis und Neuritis. Zeitschr. f. Klin. Med. 1880: 387.

———, Über chronische Myelitis und die Systemerkrankungen im Rückenmark. Zeitschr. f. Klin. Med. 21, 1892.

Lichtheim, Zur Kenntnis der perniziösen Anämie. Verh. ges. inn. Med. 1887: 84.

Liepelt, A., Über familiäre Spinalerkrankung bei familiärer Biermerscher Anämie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *90:* 201, 1926.

Lindström, E., Das Vorkommen der perniziösen Anämie in vier Helsingforser Krankenhäusern im Verlauf der Jahre 1898–1927. Acta Medica Scandinavica *73:* 71, 1930.

Lipschutz, D., Les voies atteintes chez les jeunes rats manquant de vitamine E. Revue Neurologique *65:* 221, 1936.

Lottig, H., Über Besserung der funikulären Myelitis bei Biermerscher Anämie durch Leberbehandlung. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *105:* 205, 1928.

LOTTIG, H., Zur Frage der Beeinflüssung der Rückenmarks-Erkrankung bei Biermerscher Anämie durch Leberdiät. Münchener Med. Wochenschr. *77:* 858, 1930.
LUBARSCH, O., Über Rückenmarksveränderungen bei Carcinomatosen. Zeitschr. f. Klin. Med. *31:* 389, 1897.
LUBE, F., Veränderungen des Zentralnervensystems bei perniziöser Anämie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *46:* 299, 1913.
LÜTHY, B. F., Periphere Nerven. Handbuch der Inneren Medizin. Krankheiten des Nervensystems. *I:* 341, 1939.

MANSON-BAHR, PH., The morbid anatomy and pathology of sprue. The Lancet *I:* 1148, 1924.
MARCUS, H., Psychose bei perniziöser Anämie. Neurol. Zentralblatt *22:* 453, 1903.
MASON, E. H., Pernicious anemia treated with a high liver diet. Journ. of Amer. Med. Assoc. *90:* 1527, 1928.
MATHIEU, P., Etude clinique et anatomo-pathologique des syndromes neuro-anémiques. Thèse de Paris 1925.
MCALPINE, D., A review of the nervous and mental aspects of pernicious anemia. The Lancet *II:* 643, 1929.
MCCRAE, TH., Pernicious anemia. The statistics of a series of forty cases. Journ. of Amer. Med. Assoc. *38:* 148, 1902.
MCPEAK, E. M., NEIGHBORS, D., Results from Minot-Murphy diet in pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *90:* 241, 1928.
MEDEA, E., Altérations des nerfs périphériques dans l'anémie mortelle. Revue Neurologique 1907: 317.
MEINEMA, TH., Over gecombineerde strengziekten van het ruggemerg. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 62, II: 1168, 1918.
MELLANBY, E., The experimental production and prevention of degeneration in the spinal cord. Brain *54:* 247, 1931.
———, Lesions of the central and peripheral nervous systems produced in young rabbits by vitamine A deficiency and a high cereal intake. Brain *58:* 141, 1935.
MERK, R., Die Pellagra. Zentralblatt für Haut- und Geslechtskrankheiten *17:* 241, 1925.
MEULENGRACHT, E., The heredity factor in pernicious anemia. Amer. Journ. Med. Sciences *169:* 177, 1925.
———, Verhütung und Behandlung der Rückenmarksstörungen bei perniziöser Anämie. Klin. Wochenschr. *12:* 1163, 1933.
MICHAUD, L., Les troubles nerveux dans l'anémie de Biermer. Schweiz. Med. Wochenschr. *61:* 827, 1931.
MIDDLETON, W. S., The erythropoietic response of the various anemias to livertherapy. Journ. of Amer. Med. Assoc. *91:* 857, 1928.
MILLS, H. P., Pellagra, with special reference to pathology of gastrointestinal tract. Journ. of Amer. Med. Assoc. *60:* 889, 1913.

MILTON CONNER, H., Injection of liverextract in the treatment of pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. 99 II: 614, 1932.
MINNICH, W., Zur Kenntniss der im Verlaufe der perniziösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. Zeitschr. f. Klin. Med. *25:* 264, 1892.
MINOT, G. R., MURPHY, W. P., Treatment of pernicious anemia by a special diet. Journ. of Amer. Med. Assoc. *87:* 470, 1926.
———, A diet rich in liver in the treatment of pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *89:* 759, 1927.
MINSKI, L., Non alcoholic polyneuritis associated with Korsakow syndrome. Journ. of Amer. Med. Assoc. *16:* 219, 1936.
MOLLOW, W., Über Beziehungen der Pellagra zur perniziösen Anämie. Arch. f. Schiffs und- Tropenhygiene *32:* 250, 1928.
MORAWITZ, P., Zur Erkennung und Behandlung der perniziösen Anämie. Münchener Med. Wochenschr. 1930 I: 597.
———, Kritik und Aufgaben der Anämiebehandlung. Deutsche Med. Wochenschr. *59:* 560, 1933.
MORRIS, R. S., SCHIFF, L., BURGER, G., SHERMAN, J., Hematopoictic reponse in pernicious anemia following intramuscular injections of gastric juice. Journ. of Amer. Med. Assoc. *99:* 165, 1932.
MOURIQUAUD, G., Précarence et Neuropsychiatrie. Revue Neurologique *65:* 209, 1936.
MUNCH-PETERSEN, C. J., Encephalomyelitis disseminata und Encephalo-myelitis funicularis infectiosa. Zeitschr. f. Neurologie *150:* 451, 1934.
MURPHY, J. P., Subacute combined degeneration of the spinal cord and cauda equina neuritis without anemia. Dis. of the Nervous System *8:* 2, 1947.

NAEGELI, O., GLOOR, H. U., Ergebnisse einer Rundfrage über die Erfolge der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Folia Haematologica *39:* 521, 1930.
NATANSON, H., Klinische Beobachtungen bei perniziöser Anämie. Zur Frage der funikulären Myelose. Deutsche Med. Wochenschr. *54:* 737, 1928.
NEUMANN, H., Erfahrungen mit Betaxin (Vitamin B I-Präparat) in der Neurologie. Münchener Med. Wochenschr. *49:* 1959, 1935.
NIEUWENHUYSE, P., Algemene histopathologie van het zenuwstelsel. Leerboek der zenuwziekten (Bouman en Brouwer) *I:* 475, 1922.
NOLEN, W., Indische spruw en pernicieuse anaemie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *62:* 1515, 1918.
NONNE, M., Beitrage zur Kenntniss der im Verlauf der perniziösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. Arch. f. Psychiatrie *15:* 421, 1893.
———, Weitere Beiträge zur Kenntniss der im Verlaufe letaler

Anämien beobachteten Spinalerkrankungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *6:* 313, 1895.

NONNE, M., Rückenmarksveränderungen in Fällen von perniziösen Anämie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *14:* 192, 1899.

NONNE, M., FRÜND, Klinische und Anatomische Untersuchung von sechs Fällen von Pseudosystemerkrankung des Rückenmarks. Kritik der Lehre von den Systemerkrankungen des Rückenmarks. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *35:* 102, 1908.

NOORDEN, C. VAN, Untersuchungen über schwere Anämien. Charité-Ann. 1890: 91.

NORN, M., Ein Fall von Myelopathia bei Leberextraktbehandlung einer perniziöser Anämie. Zentralblatt für die ges. Neurologie und Psychiatrie *58:* 483, 1931.

OPPENHEIM, H., Die kombinierte Erkrankung der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarks. Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 1913.

OPPLER, W., Ein Beitrag zur Lehre von den pellagrösen Erkrankungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *123:* 27, 1930.

OSGOOD, C. W., Mental changes associated with pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *104:* 2155, 1935.

PALMER, L. W., PORTER, R. F., Combined cord degeneration without anemia. A case report with studies bearing on the „intrinsic factor" of Castle. Journ. Clin. Invest. *15:* 343, 1936.

PENTSCHEW, A., Über die Histopathologie des Zentralnervensystems bei der Psychosis pellagrosa. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *118:* 17, 1929.

PERKINS, O. C., Dietary deficiencies as the etiological factor in certain neurological syndromes. Mental Diseases *83:* 505, 1936.

PFAFFENBERG, R. P., MIELKE, H., Vitamins treatment of funicular spinal diseases. Klin. Wochenschr. *16:* 919, 1937.

PLANTEYDT, J. M., Overgang van hypochrome in hyperchrome anaemie, jaren na een maagresectie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *3:* 4153, 1935.

PUTNAM, TAYLOR, Diffuse degeneration of the spinal cord. Mental Diseases *28:* 1, 1901.

RAADT, O. L. E. DE, Pellagra in the oto-neurology and rhino-laryngology. Acad. Proefschrift 1947, Leiden.

RAMOND, L., Syndrome neuro-anémique. La Presse Médicale 43 II: 1095, 1935.

REDLICH, geciteerd door Curschmann.

RHEINBOLDT, M., Über einen Fall von „kombinierter Systemerkran-

kung" des Rückenmarks mit leichter Anämie. Arch. f. Psychiatrie *35:* 44, 1902.

RICHARDSON, W., Pernicious Anemia. New England Journ. of Med. *200:* 540, 1929.

ROSENOW, G., Behandlung der perniziösen Anämie mit getrocknetem Schweinemagen. Klin. Wochenschr. *9* I: 652, 1930.

ROSSIER, P. H., Anémie de Biermer et Tétanie. Schweiz. Med. Wochenschr. *61:* 829, 1931.

ROTHMANN, M., Zur Frage der kombinierten Strangerkrankungen des Rückenmarks. Neurol. Zentralblatt 1913: 1363.

RUNDLES, R. W., Prognosis in the neurologic manifestations of pernicious anemia. Blood I: 209, 1946.

RUSSELL, J. S. R., BATTEN, F. E., COLLIER, J., Subacute combined degeneration of the spinal cord. Brain *23:* 39, 1900.

SALUS, F., Zur Entstehung der funikulären Myelitis. Klin. Wochenschr. *1:* 237, 1932.

SALUS, F., REIMANN, F., Das Castlesche Ferment und die funikuläre Spinalerkrankung. Klin. Wochenschr. *3:* 986, 1934.

SCHALLER, W. T., NEWMAN, H. W., Liver therapy for combined sclerosis. Arch. of Internal Medicine *58:* 45, 1936.

SCHEER, W. M. VAN DER, KOEK, H. C., Peripheral Nerve lesions in cases of pernicious anemia. Acta Psychiatrica et Neurologica *13:* 61, 1938.

SCHILLING, E., Ein Fall von Myelitis funicularis bei Basedowscher Krankheit. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *91:* 296, 1926.

SCHILLING, V., Wirkungen und Ausblicke der Lebertherapie bei Anemia Perniciosa. Klin. Wochenschr. *7* I: 882, 1928.

———, Gänsslens injizierbares Leberextract. Klin. Wochenschr. *10* I: 301, 1931.

SCHLESINGER, A., Nachweis des Antiperniciosa-prinzips im Magensaft einer Patientin mit perniziös-anämischem Blutbild bei Dündarmstenose. Klin. Wochenschr. *12* I: 299, 1933.

SCHLESINGER, H., Erkrankungen des Nervensystems durch Nährschäden und Hunger. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *59:* 1, 1920.

SCHMIDT, R., Bluterkrankungen und Blutveränderungen in ihren Beziehungen zu Hals-, Nasen-, Ohren-Erkrankungen. Med. Klinik *30:* 77, 1934.

SCHÜFFNER, W., KUENEN, W. A., Die Beri-Beri. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene *16:* 277, 1912.

SEELERT, H., Krämpfe bei Pellagra. Monatschr. f. Psychiatrie und Neurologie *82:* 337, 1932.

SEYDERHELM, R., OPITZ, G., Über Leberextract. Behandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wochenschr. 1928: 205.

Shimazono, J., Über das Verhalten der zentralen und der peripheren Nervensubstanz bei verschiedenen Vergiftungen und Ernährungsstörungen. Arch. f. Psychiatrie *53:* 972, 1914.

Siemerling, E., Rückenmarkserkrankung und Psychose bei perniziöser Anämie, Arch. f. Psychiatrie *45:* 567, 1909.

Sillevis Smitt, W. G., De aetiologie en symptomatologie van de polyneuritis. Psych. en Neurol. Bladen *47:* 23, 1943.

Simons, A., Zador, J., Bielschowsky, M., Neurologische Beitrage zur perniziösen Anämie. Zentralblatt f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *52:* 664, 1929.

Smithburn, K. C., Zerfas, L. G., The neural symptoms and signs in pernicious anemia. Arch. of Neurology and Psychiatry *25:* 1100, 1931.

Snijders, E. P., Pellagra. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., *77:* 949, 1933.

———, Over tropische spruw. Klinische les. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *78:* 4276, 1934.

Spielmeyer, W., Die Diagnose ,,Entzündung" bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *25:* 543, 1914.

———, Histopathologie des Nervensystems. Verlag von Julius Springer, Berlin 1922.

Spillane, J. D., Nutritional Disorders of the nervous system. E. & S. Livingstone, Edinburgh, 1947.

Spitzer, E., Voordracht. Wiener Klin. Wochenschr. *32:* 597, 1919.

Stahl, R., Zur Pathogenese und Lokalisation der Polyneuritis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *72:* 129, 1921.

Steenis, P. B. van, Tropische spruw. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *75:* 2113, 1931.

Stepp, W., Moderne Ernährungsprobleme. Zeitschr. für Arztliche Fortbildung *23:* 725, 1926.

Stintzing, R., Über Neuritis und Polyneuritis. Münchener Med. Wochenschr. *46:* 1830, 1901.

Strauss, M. B., Castle, W. B., Parenteral Livertherapy in the treatment of pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *98:* 1620, 1932.

Strauss, M. B., Solomon, Ph., Schneider, A. J., Patek, A. J., Subacute combined degeneration of the spinal cord in pernicious anemia. Journ. of Amer. Med. Assoc. *104:* 1587, 1935.

Sure, B., The present status of vitamin B II (G). Historical Survey. Journ. of Amer. Med. Assoc. *99:* 26, 1932.

Teichmüller, W., Ein Beitrag zur Kenntniss der im Verlaufe der perniziösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *8:* 384, 1896.

TRÖMNER, E., Die Spinalerkrankung bei perniziöser Anämie. Deutsche Arch. f. Klin. Med. *145:* 285, 1924.

TSCHERNING, R., Biermersche Anämie bei drei Geschwistern. Deutsche Med. Wochenschr. *52:* 707, 1926.

TUCZEK, F., Über die Veränderungen im Zentralnervensystem, speciell in den Hintersträngen des Rückenmarks, bei Ergotismus. Arch. f. Psychiatrie *13:* 99, 1882.

UNDERHILL, F. P., Clinical aspects of vitamin G deficiency. Journ. of Amer. Med. Assoc. *99:* 120, 1932.

UNGLEY, C. C., SUZMAN, M. M., Subacute combined degeneration of the cord: symptomatology and effects of livertherapy. Brain *52:* 271, 1929.

UNGLEY, C. C., Effect of brain diet in subacute combined degeneration of the cord. The Lancet 1932 I: 227.

VERJAAL, A., Gecombineerde strengdegeneratie bij hypochrome anaemie en achylia gastrica. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *60:* 1076, 1946.

VIETEN, Über zwei Fälle von Psychosen bei perniziöser Anämie. Psych. Neurol. Wochenschr. *32:* 594, 1930.

VILLER, C. F., VILLER, R., SPIES, T. D., Treatment of pernicious and related anemias with synthetic Folic Acid: observations on maintenance of normal hematologic status and on occurence of combined system disease at end of one year. J. Lab. & Clin. Med. *32:* 262, 1947.

VOSS, G. VON, Anatomische und experimentelle Untersuchungen über die Rückenmarksveränderungen bei Anämie. Deutsche Arch. f. Klin. Med. *58:* 489, 1897.

WARBURG, E. J., JÖRGENSEN, S., Psychoses and neurasthenia associated with achylia gastrica and megalocytosis and the relation between this syndrom and pernicious anemia. Acta Medica Scandinavica *69:* 537, 1928.

———, Idem. Acta Medica Scandinavica *70:* 193, 1929.

WEIL, A., DAVISON, C., Changes in the spinal cord in anemia. Arch. Neurology and Psychiatry *22:* 966, 1929.

WEIL, P. E., COHEN, R., Contribution à l'étude des desordres mentaux au cours de l'anémie pernicieuse. Les syndromes „psychoanémiques". La Presse Médicale 1928: 945.

WEINBERG, F., Achylia Gastrica und perniziöse Anämie. Deutsches Arch. f. Klin. Med. *126:* 447, 1918.

———, Vorstadium und Frühstadium der perniziösen Anämie. Münchener Med. Wochenschr. 72 I: 165, 1925.

WERTHEIM SALOMONSON J. K. A., Pathologie en therapie der neuritis,

myosytis, zenuwgezwellen, neuralgie en myalgie. Scheltema en Holkema's Uitgevers Mij., Amsterdam, 1911.
WEXBERG, E., Traumatische Erkrankungen der peripheren Nerven und des Plexus. Handbuch der Neurologie (O. Bumke und O. Foerster) *11*, 1935.
———, Neuritis und Polyneuritis. Handbuch der Neurologie (O. Bumke und O. Foerster) 1935.
WILKINSON, J. F., Pernicious anemia. British Med. Journ. *1:* 236, 1930.
WINKELMAN, N. W., Beiträge zur Neuro-histopathologie der Pellagra. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *102:* 38, 1926.
WOHLWILL, F., Über psychische Störungen bei funikulärer Myelitis. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie *8:* 293, 1912.
———, Zum Kapitel der pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks bei perniziöser Anämie und verwandten Affektionen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde *68-69:* 438, 1921.
WOLTMAN, H. W., Brain changes associated with pernicious anemia. Arch. of Internal Medicine *21:* 791, 1918.
———, The nervous symptoms in pernicious anemia: an analysis of one hundred and fifty cases. Amer. Journ. Med. Sciences *157:* 400, 1919.
WOLTMAN, H. W., HECK, F. J., Funicular degeneration of spinal cord without pernicious anemia. Arch. of Internal Medicine *60:* 272, 1937.
WUITE, J. J., Neurologische afwijkingen bij pernicieuse anaemie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *77:* 4687, 1933.
———, Enkele resultaten van levertherapie bij neurologische ziekten. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. *78:* 389, 1934.
WULFFTEN PALTHE P. M. VAN, Psychose bij pernicieuse anaemie. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië *74:* 578, 1934.

ZADEK, I., Frühstadien kryptogenetischer perniziöser Anämien. Berl. Klin. Wochenschr. *58:* 1213, 1921.
———, Sektionsbefund einer kryptogenetischen perniziösen Anämie im Stadium vollständiger Remission. Deutsche Med. Wochenschr. *48:* 285, 1922.
ZERFAS, L. G., FOUTS, P. J., HELMER, O. M., Determinations of enzymes on autopsie specimens from cases of pernicious anemia and pellagra. Arch. of Internal Med. *53:* 675, 1934.
ZIMMERMAN, BURACK, Lesions of the nervous system resulting from deficiency of the vitamin B complex. Arch. of Pathology and Lab. Med. *13:* 207, 1932.

H. VEENMAN & ZONEN
HANDELT VOOR ELK ZORGZAAM